Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanästhetikum Perkain (Ciba)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Marburg

vorgelegt von

Josef Nauheimer

approb. Arzt

aus Frankfurt a. M.-Rödelheim

Berlin

Buch- und Verlagsdruckerei Hans Heenemann

1929

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 5. Dezember 1929

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Geßner

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. Gürber

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Meiner lieben Mutter gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555603_0079

Inhaltsübersicht:

Seite

I. Einleitung . . . . . 7— 8

II. Experimenteller Teil . . . . . 8—33

1. Ueber einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Perkains 8
2. Bestimmung der Dos. let. min. von Perkain und Novokain an:
   a) Kaltblütern 9
   b) Warmblütern 11
3. Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentration von Perkain und Novokain an:
   a) Amphibienlarven 13
   b) Skelettmuskeln 15
   c) motorischen Nerven 16
4. Einwirkung von Perkain und Novokain auf das isolierte Froschherz 17
5. Einwirkung von Perkain auf glattmuskelige Organe: (Froschkloake) Hühneramnion, Kalt- und Warmblüter-Blutgefäße 20
6. Einwirkung von Perkain auf die Pupille 28
7. Einwirkung von Perkain und Novokain auf überlebende Einzelzellen 28
8. Ueber die lokalanästhetische Wirksamkeit von Perkain und Novokain:
   a) Oberflächenanästhesie (Kornea des Kaninchenauges) 30
   b) Infiltrationsanästhesie (Quaddelversuche am Menschen) 31

III. Besprechung der Versuchsergebnisse . . . . . 33—34

IV. Zusammenfassung . . . . . 34—36

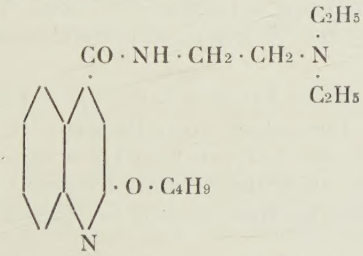
Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanästhetikum Perkain (Ciba).

Von Josef Nauheimer

I. Einleitung.

Während die meisten Ersatzmittel des Kokains Benzoesäurederivate darstellen und unter diesen wiederum Abkömmlinge der p-Aminobenzoesäure besondere Bedeutung erlangt haben, so das vor 35 Jahren von Einhorn[1]) synthetisierte und bisher brauchbarste Lokalanästhetikum Novokain, dem das Tutokain und das S. F. 147 = Panthesin nachgebildet sind, haben wir in dem neuen Lokalanästhetikum „Perkain" ein Pharmakon von völlig anderem chemischen Aufbau vor uns. Das Perkain ist nach den Angaben von Uhlmann[2]) α-Butyloxycinchoninsäure-diaethyl-aethylendiamid-chlorhydrat, dessen basischem Anteil folgende Konstitutionsformel zukommt:



Uhlmann fand, daß das leicht wasserlösliche und in Lösung hitzesterilisierbare, allerdings alkaliempfindliche Perkain eine außerordentlich hohe lokalanästhetische Wirksamkeit besitzt. In dieser Hinsicht ist das Perkain nach Uhlmann[3]) 10mal wirksamer als Kokain und 40mal wirksamer als Novokain, während es, gemessen an der Dos. let. min., bei Kaninchen nur 5mal giftiger als Kokain und 40mal giftiger als Novokain befunden wurde. Als besondere Vorzüge werden von Uhlmann hervorgehoben, daß das Perkain auf Schleimhäuten sehr stark anästhetisch wirkt, und daß seine lokalanästhetische Wirkung, auch bei der Infiltrationsanästhesie, sehr lange anhält.

Da das Perkain nicht nur an Stelle von Kokain als Oberflächenanästhetikum, sondern auch wie Novokain zur Infiltrationsanästhesie empfohlen wird, und da andererseits ein neues Lokalanästhetikum nur dann das Novokain ersetzen kann, wenn es wirkliche Vorzüge vor

[1]) Einhorn, Ber. d. dtsch. Chem. Ges. 1894, Bd. 27, S. 1873.
[2]) Uhlmann, Narkose und Anästhesie 1929, Heft 6 S. 169
[3]) Uhlmann, a. a. O. S. 173.

diesem zur Zeit noch gebräuchlichsten Infiltrations- und Leitungsanästhetikum aufweist, so schien es lohnend und angebracht, Perkain und Novokain vergleichend pharmakologisch zu untersuchen.

Meine Aufgabe war, zunächst die Dos. let. min. bei Kalt- und Warmblütern zu ermitteln, weiterhin die pharmakologische Wirkung auf isolierte Organe und Einzelzellen, und schließlich die lokalanästhetische Wirksamkeit von Perkain und Novokain vergleichend zu prüfen. Ein Vergleich der pharmakologischen Wirkungen von Perkain und Kokain wurde nicht mehr ausgeführt, da zu der Zeit, als die Untersuchungen mit Perkain und Novokain bereits abgeschlossen waren, die Arbeit von Lipschitz und Laubender[4]) erschien, in der ausführliche Untersuchungen über Perkain und Kokain mitgeteilt wurden.

II. Experimenteller Teil.

1. Ueber einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Perkains.

Das Perkain erwies sich makroskopisch als weißes Pulver, mikroskopisch als aus mehr oder weniger zertrümmerten Kristallen zusammengesetzt. Auf die Zunge gebracht, rief das Perkain nach etwa 2 Sekunden eine stark bittere Geschmacksempfindung hervor, der nach etwa 1—2 Minuten vollkommene Anästhesie der betroffenen Zungenschleimhaut folgte. Diese Zungenanästhesie dauerte, selbst wenn nur einige Tropfen einer 1%igen Lösung angewandt wurden, über einige Stunden an. Die von Uhlmann gemachten Angaben, daß das Perkain in Wasser spielend löslich ist und bei Ausschluß von Alkali gekocht werden kann, konnte ich bestätigen.

Besondere Beachtung schenkte ich dem Verhalten des Perkains gegen Alkali und der Wasserstoffionenkonzentration der Perkainlösungen.

Alkaliempfindlichkeit:

Ich fand die Lösungen von Perkain in destilliertem Wasser, welches mit der CO_2 der Luft im Gleichgewicht stand, klar und farblos, sie veränderten sich auch nicht beim Kochen. Eine Ausflockung oder ein Auskristallisieren der Base konnte bei diesen Perkainlösungen nicht beobachtet werden.

Wurde Perkain in Ringerlösung (mit 0,01% $NaHCO_3$) bei 17° C gelöst, so war die 1%ige Lösung vollkommen klar, jedoch schieden sich nach 15′ nadelförmige, zu Büscheln und Sternen angeordnete Kristalle der Base aus; bei 25° und 37° C zeigte die 1%ige Lösung eine geringe, auf Abkühlung zurückgehende Trübung. Beim Kochen derselben Lösung trat eine starke, nicht durch Abkühlung, wohl aber durch CO_2-Einleitung zu beseitigende Trübung ein. Bei Perkain 1 : 1000 Ringer fiel die Base bei 17° erst nach 3 Stunden in Kristallen aus, dagegen vertrug diese Lösung Erhitzen auf 100° ohne sichtbare Veränderung. Perkain in Tyrode (mit 0,1% $NaHCO_3$) ergab in allen Konzentrationen Trübungen, 1% schon bei 17° sichtbare Ausflockung der Base. Trübung und Ausflockung konnten auch hier, selbst nach Erhitzen auf 100°, durch Einleiten von CO_2 beseitigt werden.

Wasserstoffionenkonzentration:

Die pH von Perkain- und Novokainlösungen*) wurde gleichzeitig und unter denselben Bedingungen geprüft. Da die Bestimmung mit der

[4]) Lipschitz und Laubender, Klin. Wschr. 1929, S. 1438.

*) Die Lösungen wurden mit frisch aus Quarz redestilliertem und nochmals ausgekochtem Wasser angesetzt.

Chinhydron-Platin-Elektrode stark schwankende Potentiale ergab, benutzte ich die Indikatorenmethode nach Michaelis[5]):

Tabelle 1.

P_H nach Michaelis; Indikator: p-Nitrophenol		
Konzentration:	Perkain	Novokain
1:100 Aq. dest.	$P_H = 6{,}0$ (Potentiom.: 6,08)	$P_H = 5{,}9$
1:1000 Aq. dest.	$P_H = 5{,}9$ (Potentiom.: 5,93)	$P_H = 5{,}7$
1:10 000 Aq. dest.	$P_H = 5{,}8$ (Potentiom.: 5,91)	$P_H = 5{,}5$

Perkain weist demnach selbst in 1%iger Lösung ein höheres pH auf als die entsprechende Novokainlösung; man kann somit von praktisch neutraler Reaktion der Perkainlösungen sprechen.

Die Alkaliempfindlichkeit des Perkains einerseits und die Möglichkeit, durch Ausfallen der Base getrübte Lösungen von Perkain in gepufferten Flüssigkeiten (Ringer, Tyrode) durch Einleiten von CO_2 wieder in klare Lösungen überzuführen, lassen den Gedanken in Erwägung ziehen, Perkainlösungen, die mit gepufferten Salzlösungen als Ampullenpräparate hergestellt werden sollen, mit CO_2 zu sättigen, weil hierdurch ein Ausfallen der Base sicher vermieden werden kann.

Hinsichtlich der Reaktion der Lösungen ist somit Perkain dem Novokain überlegen, dagegen bedeutet die Alkaliempfindlichkeit des Perkains einen Nachteil gegenüber dem Novokain, der sich allerdings, wenigstens für Ampullenpräparate, durch CO_2-Zugabe praktisch ausschließen läßt.

2. Bestimmung der Dos. let. min. von Perkain und Novokain:

a) An Kaltblütern (Unken und Fröschen).

Zu diesen und allen übrigen vergleichend pharmakologischen Untersuchungen ist vorauszuschicken, daß die Untersuchungen mit Perkain und Novokain stets gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen am gleichartigen Objekt ausgeführt worden sind. Nur dann ist es erlaubt, die Ergebnisse für 2 Pharmaka in unmittelbare Beziehung zu setzen. Diese Tatsache wird nicht immer beachtet, es werden sogar öfters von verschiedenen Autoren zu verschiedener Zeit gewonnene Ergebnisse miteinander verglichen, wobei dann Vergleichswerte entstehen, die nicht den wirklichen Verhältnissen entsprechen.

Wie wichtig dies ist, konnte erst kürzlich von O. Geßner[6]) in seinen Untersuchungen über S. F. 147 (Panthesin) und Novokain bestätigt werden. Hierbei zeigte sich nämlich, daß für die einzelnen Pharmaka zu verschiedenen Zeiten recht verschiedene Schwellenwerte gefunden wurden, daß aber das Verhältnis der Schwellenwerte der genannten Pharmaka der einzelnen Versuchsreihen wohl übereinstimmte.

[5]) L. Michaelis, Praktikum der physikalischen Chemie, Berlin 1926, S. 53.

[6]) O. Geßner, Narkose und Anästhesie 1929, H. 5, S. 129.

Des weiteren sei bemerkt, daß alle Lösungen von Perkain und Novokain vor jedem Versuche frisch durch Verdünnen 1%iger, mit bicarbonatfreier Ringerlösung täglich neu hergestellter Stammlösungen angesetzt wurden. Im übrigen wird bezüglich Einzelheiten der Methodik zu den Untersuchungen in Abschnitt II_2—II_5 sowie II_7 auf die früheren Angaben von O. Geßner[7]) verwiesen.

Den zu den Untersuchungen verwendeten, etwa 2½ bis 4 g schweren Unken (Bombinator igneus) wurde Perkain und Novokain in meist 1%iger Lösung in den Bauchlymphsack injiziert.

Tabelle 2.

Unken (Bombinator igneus). □ = überlebt + = tot					
Nr.	Perkain mg pro 1 g Unke		Nr.	Novokain mg pro 1 g Unke	
1	0,11	□	7	1,07	□
2	0,16	□	8	1,22	□
3	0,17	□	9	1,36	+
4	0,19	+	10	1,38	+
5	0,23	+	11	1,68	+
6	0,37	+	12	1,80	+

Aus der Tabelle 2 ergibt sich, daß für die Unke die Dos. let. min. von Perkain <0,19 mg> 0,17 mg pro 1 g, die von Novokain <1,36 mg> 1,22 mg pro 1 g beträgt, daß somit für die Unke Perkain ungefähr 7mal giftiger ist als Novokain.

Tabelle 3.

Frösche (Rana temporaria) □ = überlebt + = tot					
Nr.	Perkain mg pro 1 g Frosch		Nr.	Novokain mg pro 1 g Frosch	
1	0,035	□	13	0,82	□
2	0,036	□	14	0,93	□
3	0,037	□	15	0,98	□
4	0,038	□	16	1,25	□
5	0,039	+	17	1,40	□
6	0,040	□	18	1,63	□
7	0,041	+	19	1,65	+
8	0,042	+	20	1,68	+
9	0,049	+	21	1,70	+
10	0,050	+	22	1,75	+
11	0,056	+	23	1,80	+
12	0,063	+	24	1,90	+

Da die Unkenversuche an kleinen, aber an Gewicht verhältnismäßig verschiedenen Tieren ausgeführt worden waren, wiederholte ich die Ver-

[7]) O. Geßner, a. a. O.

suche am Frosch (Rana temporaria). Verwendet wurden nur männliche Frösche von annähernd gleicher Größe und einem Durchschnittsgewicht von 25 g. Die Injektion der 0,1%igen Perkain und der 5%igen Novokainlösung erfolgte auch hier in den Bauchlymphsack. Die Ergebnisse dieser Versuche sind aus der Tabelle 3 zu entnehmen (s. S. 10).

Für den Frosch (Rana temporaria) beträgt somit die Dos. let. min. von Perkain = 0,041 mg pro 1 g, von Novokain = 1,65 mg pro 1 g; demnach ist für den Frosch Perkain etwa 40mal giftiger als Novokain.

Lipschitz und Laubender[8]) fanden für Perkain am Frosch (Temporaria) als Dos. let. min. 0,06 mg pro 1 g = 60 mg pro 1 kg). Gleichzeitig ermittelte Werte für Novokain sind von diesen Autoren, die ja das Perkain mit Kokain verglichen haben, naturgemäß nicht angeführt. Nach meinen Versuchen an Kaltblütern ist die Unke bedeutend widerstandsfähiger gegenüber Perkain als der Frosch, während bei beiden Tierarten annähernd gleiche Novokainempfindlichkeit besteht. Ein Grund für diese großen Unterschiede konnte aus meinen Versuchen nicht abgeleitet werden.

Die Vergiftungserscheinungen, die das Perkain hervorrief, waren bei beiden Tierarten die gleichen: Reflexerregbarkeitssteigerung, Abspreizen der Extremitäten nach Art der „Pikrotoxinstellung", bis mehrere Stunden anhaltende klonische, auch tonische Krämpfe mit Tetanus, von vornherein Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum Verschwinden der Sichtbarkeit des Herzschlages; Beschleunigung der Atmung, besonders zu Beginn der Vergiftung; Pupillenverengerung. Trotz aller dieser Vergiftungserscheinungen konnte Erholung eintreten. Führte die Vergiftung nach vorausgehender Lähmung zum Tode, so ergab die Sektion keine Veränderung, insbesondere keine auffälligen Reizerscheinungen an der Injektionsstelle (Bauchlymphsack); ferner Herzstillstand in Diastole und Erhaltensein der direkten und indirekten Muskelerregbarkeit; es mußte somit die in den späteren Stadien der Perkainvergiftung stets beobachtete Lähmung zentral bedingt sein.

Dasselbe scheint für die beobachtete Pupillenverengerung angenommen werden zu müssen, da Perkain an isolierten Kaltblüteraugen keine Wirkung auf die Pupille oder in höheren Konzentrationen eine schwach pupillenerweiternde Wirkung erkennen ließ. (Siehe auch Abschnitt II 6.)

Es ist somit Perkain für die Unke 7mal, für den Frosch dagegen 40mal giftiger als Novokain.

b) An Warmblütern (Ratten und Meerschweinchen).

Bei den Warmblüterversuchen mit Perkain wurden möglichst gleichgewichtige Tiere verwendet. Die Pharmaka wurden stets subkutan, und zwar in der Mitte des Rückens, zugeführt. Perkain wurde bei den Ratten in 1—2%iger Lösung, bei den Meerschweinchen in 1%iger Lösung zur Anwendung gebracht, während vom Novokain, um größere Flüssigkeitsmengen zu vermeiden, bei den Ratten 1—10%ige, bei Meerschweinchen 5%ige Lösungen benutzt werden mußten.

Für die Ratte bei subkutaner Zufuhr betrug nach diesen Versuchen die Dos. let. min. von Perkain <0,09> 0,08 g/kg, von Novokain <0,689> 0,51 g/kg.

Es ist somit für die Ratte Perkain etwa 7—8mal giftiger als Novokain.

---

[8]) Lipschitz und Laubender, a. a. O. 1442; nach persönlicher Mitteilung wurden diese Versuche im März April, unsere dagegen im Juni und Juli 1929 ausgeführt, was zur Erklärung der Differenz der tödlichen Dosen dienen kann.

Tabelle 4.

Subkutan bei Ratten □ = überlebt + = tot					
Nr.	Perkain: g pro 1 kg		Nr.	Novokain: g pro 1 kg	
1	0,045	□	8	0,279	□
2	0,071		9	0,325	
3	0,080		10	0,458	
4	0,090		11	0,465	
5	0,093		12	0,510	
6	0,113		13	0,689	+
7	0,115	+	14	0,858	+
Anmerkung: Durchschnittsgewicht der Tiere = 226 g					

Bei den Versuchen am Meerschweinchen kam ich zu folgenden Befunden:

Tabelle 5.

Meerschweinchen, subkutan □ = überlebt + = tot					
Nr.	Perkain: g pro 1 kg		Nr.	Novokain: g pro 1 kg	
1	0,0050	□	8	0,38	
2	0,0075	□	9	0,40	
3	0,0080		10	0,44	
4	0,0091		11	0,45	
5	0,0099		12	0,45	
6	0,0109		13	0,46	
7	0,0116		14	0,48	
Anmerkung: Durchschnittsgewicht der Tiere = 190 g					

Die Dos. let. min. von Perkain lag somit zwischen 0,0080 und 0,0091 g/kg, die von Novokain wurde mit 0,45 g kg (in Bestätigung der Angaben von O. Geßner[9]) gefunden.

Für das Meerschweinchen ist somit Perkain annähernd 50mal giftiger als Novokain.

Wie für verschiedene Kaltblüter ist das Perkain auch für verschiedene Warmblüter verschieden giftig. Es deckt sich dies übrigens mit den Angaben von Uhlmann[10]), der für das Meerschweinchen bei subkutaner Injektion eine noch geringere Dos. let. min. von Perkain als ich, nämlich nur 0,0075 g pro kg, gefunden hat, während das Kaninchen erst durch 0,01 g/kg getötet[11]) und für den Hund wieder ein anderer Wert gefunden wurde. An der Katze (es wurde gelegenheitshalber nur ein Versuch ausgeführt) sah ich nach Perkain 0,088 g/kg (große Dosis) subkutan innerhalb 9 Minuten den Tod eintreten:

[9]) Geßner, a. a. O. S. 134.
[10]) Uhlmann, a. a. O. S. 170.
[11]) Lipschitz und Laubender fanden 0,005 g/kg.

Perkain subkutan an der Katze.

31. 7. 29. Kater, schwarz-weiß, 3079 g.

8.36. 0,27 g Perkain in 4 ccm Ringer (sine $NaHCO_3$) subkutan (Rücken) = 0,088 g/kg.

8.40. Nach starker Unruhe heftiges Erbrechen, stark beschleunigte Atmung, Hervortreten der Augen. Pupillenerweiterung, Stuhlabgang; danach heftige klonische Krämpfe.

8.45. Nach mehreren Krampfanfällen tot.

Für die Katze beträgt somit die Dos. let. min. von Perkain bei subkutaner Zufuhr weniger als 0,088 g/kg.

Am Warmblüter beobachtete ich die von Uhlmann für das Kaninchen und das Meerschweinchen angegebenen Vergiftungserscheinungen: Unruhe, Erregbarkeitssteigerung, Beschleunigung der Atmung, Seitenlage, klonisch-tonische, sehr heftige Krämpfe, später zunehmende Lähmung. Trat nach der Lähmung Erholung ein, so wurde wiederum ein Stadium der Krämpfe und der Erregbarkeitssteigerung durchlaufen. Wie an der Katze, konnte auch an der Ratte und am Meerschweinchen, allerdings nur nach höheren Dosen von Perkain, Pupillenerweiterung bemerkt werden. In den tödlich verlaufenden Fällen ergab die Sektion Herzstillstand in Diastole, keine makroskopisch sichtbaren, pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle.

Die von mir an der Katze und an der Ratte festgestellte Protrusio bulbi unter der Perkainvergiftung haben Lipschitz und Laubender ebenfalls, und zwar am Kaninchen, gesehen.

3. Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentration von Perkain und Novokain:

a) an Amphibienlarven, und zwar den Larven der Erdkröte (Bufo vulgaris).

Versuche mit Amphibienlarven führte ich deswegen aus, weil es bei Verwendung einer größeren Zahl gleichgroßer und, da von demselben Laichplatz stammend, weitest gehend gleichartig reagierender Tiere möglich ist, unter gewissen Voraussetzungen (O. Geßner)[12]) eine praktisch reine Konzentrationswirkung eines Pharmakon zu messen und so die lähmende Schwellenkonzentration festzustellen. Vorausgesetzt wird dabei, daß 1. eine Resorption des Giftes durch die Amphibienhaut bzw. durch die Kiemen der Larven erfolgt, und daß 2. die Masse der Versuchstiere gegenüber dem Volumen der Pharmakonlösung möglichst klein ist, damit die Konzentration der angewandten Giftlösung praktisch durch das Einbringen der Larven in die Versuchslösung keine nennenswerte Veränderung erleidet. Die erste Voraussetzung, die Resorption des Perkains durch die Larven, ließ sich durch Vorversuche leicht erbringen, wobei die Frage offen bleiben soll, ob die Resorption nur durch die Kiemen oder auch durch die Amphibienhaut vor sich geht; gegen eine Resorption durch die Haut würden die Ergebnisse von Lipschitz und Laubender[13]) an der Froschpfote sprechen. Die zweite Voraussetzung war dadurch erfüllt, daß jeweils eine Larve von 0,25 bis 0,3 g Gewicht in 20 ccm Giftlösung verbracht wurde. Insgesamt wurden 74 Larven in mehreren Versuchsreihen der Wirkung von Perkain und Novokain ausgesetzt. Stets wurde die Temperatur der Flüssigkeiten gemessen, die Wirksamkeit des

[12]) O. Geßner, Narkose und Anästhesie 1929, H. 5, S. 151, und Arch. f. exper. Path. 1929, Bd. 142, S. 62.

[13]) Lipschitz und Laubender, a. a. O.

Perkains war bei 20° C merkbar geringer als bei 17° C. Da wie bei anderen Alkaloidsalzen so auch beim Perkain die Wirksamkeit mit zunehmender pH erheblich steigt, wie sich dies in meinen eigenen Versuchen an Sartorien (s. S. 8) und in den Untersuchungen von Lipschitz und Laubender[13]) erwiesen hatte, wurden alle Larvenversuche bei gleicher Reaktion der Lösungen ausgeführt. Die lähmende Schwellenkonzentration war diejenige Pharmakonkonzentration, die eben noch innerhalb 120 Minuten zur Lähmung führte. Lähmung wurde angenommen, wenn die Larven Rückenlage ertrugen und spontan und auf Reiz keine Bewegungen mehr zeigten. Erholung Rückkehr spontaner Bewegungen und der normalen Bauchlage.

Tabelle 6.

Amphibienlarven (Bufo vulgaris)					
Perkain			Novokain		
Konzentration	Zeit bis z. Lähmung	Zeit v. Eintritt d. L. bis z. Erholung.	Konzentration	Zeit bis z. Lähmung	Zeit v. Eintritt d. L. bis z. Erholung.
1 : 20 000	44'	etwa 12 Std.	1 : 1000	35'	113'
1 : 30 000	60'	> 5 Std.	1 : 2500	45'	62'
1 : 40 000	102' 101' 103'	180' > 3 Std. > 3 Std.	1 : 5000	55'	nicht beobachtet.
1 : 42 500	109' 109'	> 3 Std. > 3 Std.	1 : 6000	98' 108' 108'	63' 62' 62'
1 : 45 000	113' 114' 117' 125'	> 3 Std. 375' > 3 Std. 260'	1 : 6250	112' 124'	40' 46'
1 : 47 500	140' 159' 158'	250' nicht geprüft 3 Std.	1 : 6500	131' 126' 136'	35' 30' 34'
1 : 50 000	161' 178'	4 Std. 280'	1 : 7000	160' 210'	45' 20'

Aus der Tabelle 6 geht hervor, daß für die Krötenlarven die lähmende Schwellenkonzentration von Perkain 1 : 45 000, die von Novokain 1 : 6250 betrug; Wirkungsverhältnis = > 7.

Ferner ergibt sich, daß die Erholung nach Novokain unverhältnismäßig schneller eintrat als nach Perkain. Weiterhin konnte ich zeigen, daß die geringste überhaupt noch lähmende Konzentration von Novokain mit 1 : 8000 nicht wesentlich unter der Schwellenkonzentration 1 : 6250 lag. Dagegen war die entsprechende Konzentration von Perkain mit 1 : 100 000 mindestens um 100% (niedrigere Konzentrationen wurden nicht geprüft) geringer als die Schwellenkonzentration = 1 : 45 000.

Bei den Larven wurden folgende wahrnehmbare Perkainwirkungen beobachtet: Verlust der normalen Körperhaltung, Krämpfe, jedoch nur nach den schwächeren Konzentrationen, bedeutende Bradycardie (beobachtet an den Pulsstößen der kleinen Schwanzarterien), Arhythmie und schließlich Stillstand des Kreislaufes, letzteres nur bei letalen Konzentrationen. Arhythmie und Pulsverlangsamung wiesen auch die Novokaintiere auf, doch in bedeutend

[13]) Anmerkg. s. S. 13.

geringerem Ausmaß, da hier nur Abnahme bis auf 25, nach Perkain aber selbst bei Anwendung der Schwellenkonzentration Abnahme bis 5, sogar 3 Pulsschläge pro Minute festgestellt werden konnte.

Eine Perkainwirkung sei hier noch erwähnt, die bei Anwendung der höheren Konzentrationen (1 : 1000 bis 1 : 2500) an den Larven regelmäßig in die Erscheinung trat, nämlich die bläulich-weiße Verfärbung und Aufquellung der gesamten Larvenoberfläche (wie nach Formalinätzung). Dasselbe sah ich auch nach 1% Perkain am Kaltblüterauge und Lipschitz und Laubender[14]) an der Froschpfote.

Für die Krötenlarven erweist sich somit Perkain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, rund 7mal wirksamer als Novokain; die Perkainwirkung setzte schneller ein und hielt länger an als die Novokainwirkung.

b) an Skelettmuskeln (M. sartor. von Rana temporaria).

Da die Untersuchungen über die Einwirkung von Pharmaka auf überlebende isolierte Organe und Einzelzellen den zweifellosen Vorteil haben, daß hier die Frage der Resorption und der etwaigen Verschiebung der wirksamen Giftkonzentration noch weitgehender ausgeschaltet ist als in den im vorigen Abschnitt beschriebenen Larvenversuchen, wurden zunächst Skelettmuskeln, weiterhin motorische Nerven, Herzen, ferner glattmuskelige Organe und schließlich Blutkörperchen der Einwirkung von Perkain und meist auch Novokain unterworfen. Hierbei wurde nicht nur auf die Ermittlung der lähmenden Schwellenkonzentration und der Erholungszeit Wert gelegt, sondern auch der Beobachtung und Vergleichung der durch die beiden Pharmaka hervorgerufenen anderweitigen Vergiftungserscheinungen Beachtung geschenkt.

Zunächst suspendierte ich die schonend präparierten, von frisch getöteten Temporarien stammenden Sartorien in Ringerlösung*) bei Zimmertemperatur in einem besonderen, von Prof. Gürber angegebenen und von O. Geßner[15]) näher beschriebenen Apparat und ließ die durch Induktionsöffnungsschläge erzeugten, isotonischen Zuckungen durch ein Myographion verzeichnen. Die Abblendung der Schließungsströme geschah durch einen von Prof. Gürber angegebenen Schlagwähler (beschrieben und abgebildet bei Sommer[16]), der etwa alle 18 bis 20 Sekunden einen Oeffnungsinduktionsschlag zum Muskel hingelangen ließ. Gereizt wurde mit solchen, während jedes Versuches gleichstarkbleibenden Stromstößen, die maximale Zuckungen am unvergifteten Muskel erzeugten. Lähmung wurde dann angenommen, wenn der Schreibhebel den elektrischen Reiz nicht mehr mit einem Ausschlag beantwortete, Erholung dann, wenn nach Auswaschen des Giftes die Zuckungen in der alten Höhe (vollkommene Erholung) oder in geringerem Ausmaße wieder auftraten.

Wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht, war die lähmende Schwellenkonzentration von Perkain geringer als 1 : 100 000, die von Novokain stärker als 1 : 10 000.

---

[14]) Lipschitz und Laubender, a. a. O. S. 1440.

*) Zu diesen und allen folgenden Untersuchungen wurde Ringerlösung ohne Bikarbonat verwendet, mit Rücksicht auf die Alkaliempfindlichkeit des Perkains.

[15]) O. Geßner, Habilitationsschrift, Sitzungsbericht d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw., Marburg 1926, Bd. 61, S. 242.

[16]) Sommer, Inaug.-Dissert., Marburg 1913, S. 16 u. 40.

Perkain			Novokain		
Konzentration	Lähmung	Erholung	Konzentration	Lähmung	Erholung
1:20000	nach 27′	□	1:10000	Keine Lähmung innerhalb 120′	—
1:50000	nach 30′	+			
1:100000	nach 75′	+			
Anmerkung: □ = Keine Erholung; + = Erholung.					

In einem Versuch, in dem absichtlich an einem Muskel Perkain 1 : 100 000 in bicarbonathaltiger, an dem Kontrollmuskel dieselbe Perkainkonzentration in bicarbonatfreier Ringerlösung zur Einwirkung gelangte, zeigte sich sehr deutlich die Steigerung der Perkainwirksamkeit mit zunehmender P_H; der erste Muskel (Perkain in gepufferter Lösung) war bereits nach 29′, der zweite Muskel (Perkain in bicarbonatfreier Ringer) war erst nach 75′ gelähmt. Das gleiche sahen an anderen Objekten Lipschitz und Laubender.

Nach diesen nur als Vorversuchen gewerteten und deswegen nur an einer kleineren Zahl von Muskeln ausgeführten Untersuchungen wäre somit Perkain mindestens 10mal wirksamer als Novokain.

Die Hauptversuche wurden so durchgeführt, daß bei einer größeren Anzahl (je 12—14) frischpräparierter Sartorien vor den Versuchen derjenige Rollenabstand bei einem Du-Bois-Reymondschen Schlitteninduktorium festgestellt wurde, bei welchem unter Verwendung eines Batteriestromes von 4 Volt und einer Primärspule von 0,54 Ohm der Induktionsstrom durch tetanische Reizung eben noch eine Zuckung bewirkte (= Normalrollenabstand). Nach Einbringen der Muskeln in die je 10 ccm betragende Pharmakonlösung wurde durch laufende Prüfungen festgestellt, wie sich der Rollenabstand unter der Einwirkung der Pharmaka veränderte. Konnte der Rollenabstand auf 10 cm verringert werden, ohne daß eine Zuckung zu erzielen war**), so bezeichneten wir dies als Lähmung und brachten den gelähmten Muskel in Ringerlösung zurück, um den Verlauf der Erholung zu prüfen.

Insgesamt wurden 59 Sartorien zu diesen Untersuchungen verwendet. Als lähmende Schwellenkonzentration fand ich:

1. Perkain 1 : 20 000, Novokain 1 : 2250, Wirkungsverhältnis: 8,9
2. „ 1 : 22 500, „ 1 : 2500, „ 9,0
3. „ 1 : 20 000, „ 1 : 3000, „ 6,6
4. „ 1 : 22 500, „ 1 : 3250, „ 6,9

Gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration ist somit Perkain für den Froschmuskel etwa 7—9mal wirksamer als Novokain. Dabei konnte festgestellt werden, daß bei den Perkainmuskeln die Erregbarkeitsabnahme schneller, die Erholung aber langsamer eintrat als bei den Novokainmuskeln.

c) an Motorischen Nerven (N. ischiadicus von Rana temporaria).

Diese Versuche wurden mit dem aus N. ischiadicus und M. gastrocnemius bestehenden Nervmuskelpräparat des Frosches, und zwar insgesamt 36 Präparaten, analog den Hauptversuchen im vorigen Abschnitt so ausgeführt, daß unter Schonung des Muskels nur der Nerv der Pharmakonwirkung aus-

**) Verringerung des Rollenabstandes auf weniger als 10 cm wurde wegen Schädigung des Muskels vermieden.

gesetzt wurde***). Gereizt wurde hier mit tetanischen Induktionsschlägen des oben angegebenen Induktoriums, das hier nur mit 2 Volt gespeist wurde. Der Normalrollenabstand lag bei dieser Anordnung zwischen 30 und 40 cm. Lähmung Ausbleiben der Zuckung nach Verminderung des Rollenabstandes auf 10 cm; Reizung wegen der verschiedenen Erregbarkeit stets an derselben Stelle des Nerven (Mitte).

Als lähmende Schwellenkonzentration fand ich:

Perkain 1 : 25 000; Novokain 1 : 3000; Wirkungsverhältnis 8,3.

Am motorischen Nerven ist demnach Perkain über 8mal wirksamer als Novokain. Auch hier bewirkt wie am Muskel Perkain eine schnellere Erregbarkeitsabnahme und eine langsamere Erholung als Novokain.

Der Befund von der längeren Dauer der Perkainwirkung deckt sich mit den Ergebnissen von Lipschitz und Laubender[17]) an gleichartigen Objekten; es scheint das schnellere Einsetzen und die längere Dauer der Perkainwirkung eine allgemeine Eigenschaft des Perkains zu sein, da dies auch in den oben angeführten Kaulquappenversuchen, ferner in den unten zu beschreibenden Untersuchungen am isolierten Froschherzen, an den Froschgefäßen und an der Hornhaut des Kaninchenauges, letzteres in Bestätigung der Angaben von Uhlmann[18]) beobachtet werden konnte.

4. Einwirkung von Perkain und Novokain auf das isolierte Froschherz.

Da die bei den Amphibienlarven und an den Unken und Fröschen beobachtete Bradykardie und Arhythmie auf eine Herzschädigung durch das Perkain hinwiesen, hielt ich es für angebracht, die Einwirkung von Perkain und vergleichsweise von Novokain auf das isolierte Froschherz zu untersuchen.

Das nach Straub isolierte und an der mit 1 ccm dauernd mit Sauerstoff durchströmter Ringerlösung beschickten Kanüle schlagende Herz von Rana esculenta und temporaria verzeichnete seine isotonischen Kontraktionen durch einen gut entlasteten Schreibhebel mit 6facher Vergrößerung. Perkain und Novokain wurden stets in der fertig angesetzten, jeweils zur Prüfung bestimmten Konzentration dem Herzen zugeführt. Beim Wechseln des Kanüleninhaltes wurde durch dreimal wiederholtes Absaugen der alten und Wiederzufügen der frischen Lösung dafür Sorge getragen, daß praktisch erstens die erste Lösung völlig aus dem Herzen entfernt und zweitens gewährleistet wurde, daß die zur Anwendung gelangende Giftkonzentration der am Herzen einwirkenden wirklich entsprach.

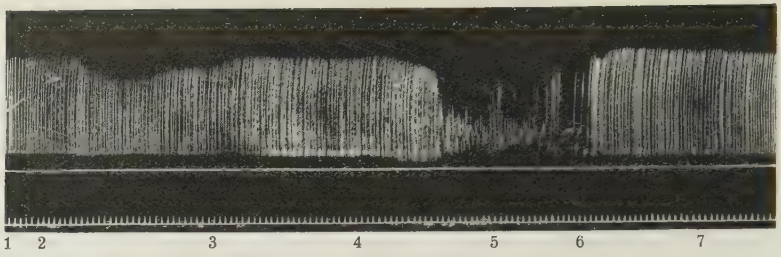
Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wirkte Perkain 1 : 500 000 am Eskulentenherzen negativ inotrop und erzeugte gleichzeitig erhebliche Frequenz- und Ueberleitungsstörungen, die auch trotz Ausspülens mit Ringer bestehen blieben; erst Zugabe von Suprarenin führte wieder zur normalen Herztätigkeit zurück. Dagegen zeigte sich an demselben Herzen (vor der Perkainanwendung) nach Novokain 1 : 10 000 nur eine mäßige und vorübergehende Abnahme der Hubhöhen.

***) Was sich durch Verwendung einer von O. Geßner beschriebenen Aufhängevorrichtung in besonderen Gläsern erreichen ließ (s. a. Narkose u. Anästhesie 1929, H. 5, S. 141).

[17]) Lipschitz und Laubender, a. a. O. S. 1439.

[18]) Uhlmann, a. a. O. S. 171.

Abbildung 1.

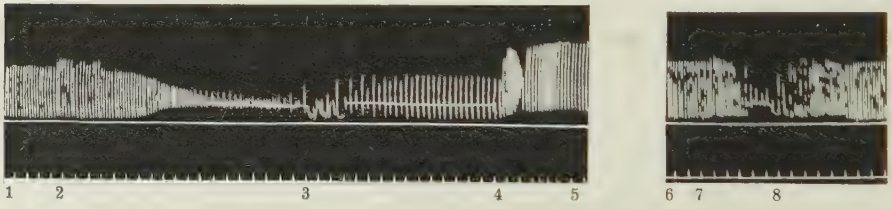


Erklärung zu Abbildung 1: Froschherz an der Straubschen Kanüle, 6fache Vergrößerung, Zeit = je 6 Sek.
Rana escul.: 1 Ringer, 2 Novokain 1:10 000, 3 Ringer, 4 Perkain 1:500 000, 5 Ringer, 6 + Suprarenin 1‰ gtt I, 7 Ringer.

Auch Abbildung 2 zeigt, daß ebenfalls an ein und demselben Herzen Perkain 1 : 1 000 000 fast dieselben Vergiftungserscheinungen bewirkte wie Novokain 1 : 5000.

Während aber die Novokainschädigung des Herzens durch Ringer schnell und vollständig zu beseitigen war, blieben nach Perkain die Ueberleitungsstörungen und die starke Frequenzverminderung viel länger bestehen; erst die Zugabe von Suprarenin vermochte unter Frequenzvermehrung wieder einen normalen Herzschlag herbeizuführen. Die schlechte Erholung des Herzens nach Perkain geht auch besonders deutlich aus der Abbildung 3 hervor.

Abbildung 2.



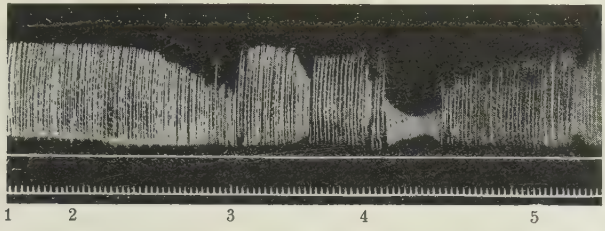
Erklärung zu Abbildung 2: Herz an der Straubschen Kanüle, 6fache Vergrößerung, Zeit — je 6 Sek.
Rana tempor.: 1 Ringer, 2 Perkain 1 : 1 000 000, 3 Ringer, 4 + Suprarenin 1‰ gtt. I, 5 Ringer, 6 Ringer, 7 Novokain 1 : 5000, 8 Ringer (zwischen 5 u. 6 Zeitabstand von 7 Min.)

Aus Abbildung 3a ist zu entnehmen, daß, nach nur 3 Minuten langem Einwirken von Perkain 1 : 1 000 000, Ringer zunächst scheinbar volle Erholung bedingte, daß nach einer Minute aber von neuem spontan einsetzende Schädigung des Herzens sichtbar wurde, die durch eine weitere Ringergabe nicht gebessert, sondern eher verschlechtert wurde. Erst Zugabe von Suprarenin führte auch hier wieder zur normalen Herztätigkeit, dagegen erwies sich Kampfer 1 : 50 000 bis 1 : 30 000 (hier nicht abgebildet) stets unwirksam. Eine ähnliche Kurve zeigt die Abbildung 3b. Die Tatsache, daß Ringer zunächst scheinbar eine volle Erholung bedingte (Abbildung 3a bei 3) und daß erst nachträglich die Schädigungen des Herzens wieder sichtbar wurden (besonders deutlich in Abbildung 3b gegen Ende der Kurve) ließ darauf schließen, daß wir

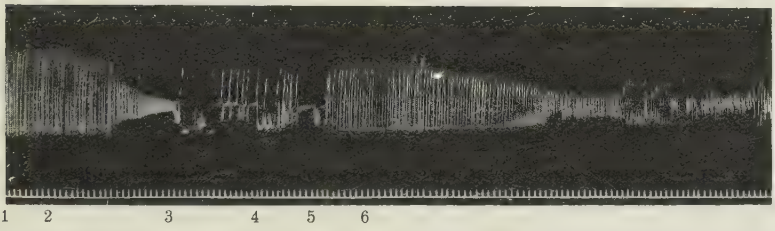
es hier mit einer der von Rentz und Amsler[19]) und Rentz[20]) beschriebenen Auswaschwirkungen zu tun haben.

Abbildung 3a und b.

a



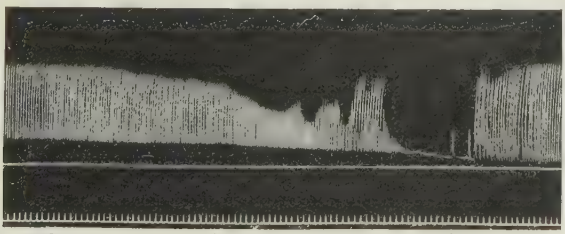
b



Erklärung zu Abbildung 3: 2 verschiedene Herzen von Rana esculenta an der Straubschen Kanüle, 6fache Vergrößerung, Zeit = Sekunden.
a) 1 Ringer, 2 Perkain 1 : 1 000 000, 3 u. 4 Ringer, 5 + Suprarenin 1 ‰ gtt. I.
b) 1 Ringer, 2 Perkain 1 : 500 000, 3 u. 4 Ringer, 5 + Suprarenin 1 ‰ gtt. I, 6 Ringer

Abbildung 4 zeigt, daß Ringer nach einer verhältnismäßig wenig wirksamen Perkainkonzentration 1 : 1 000 000 ebenfalls zu einer Verschlechterung der Herztätigkeit führte, die sich nach einer zweiten Ringerspülung noch deutlicher zu erkennen gab. Dagegen vermochte Suprarenin den durch Perkain 1 : 100 000 innerhalb 30 Sekunden herbeigeführten Stillstand des Herzens in Diastole schnell und vollkommen aufzuheben.

Abbildung 4.



Erklärung zu Abbildung 4: Herz von Rana escul. an der Straubschen Kanüle, 6fache Vergrößerung, Zeit = 6 Sekunden.
1 Ringer, 2 Perkain 1 : 1 000 000, 3 u. 4 Ringer, 5 Perkain 1 : 100 000, 6 + Suprarenin 1 ‰ gtt. II.

[19]) Rentz und Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1928, Bd. 133, S. 274.
[20]) Rentz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1928, Bd. 135, S. 19.

Aus diesen und weiteren hier nicht durch Abbildungen belegten Versuchen konnte geschlossen werden, daß das Perkain schon in der Konzentration 1 : 1 000 000 sichtbare Vergiftungserscheinungen hervorrief, die schon in dieser Konzentration, aber noch ausgeprägter nach 1 : 500 000, unter Abnahme der Hubhöhen, zu starker Frequenzabnahme und Störung der Ueberleitung führten. Perkain 1 : 100 000 führte schnell zum Herzstillstand in Diastole, der durch Zugabe von Suprarenin, nicht aber durch Kampfer, wieder aufgehoben wurde. Suprarenin pflegte regelmäßig die Perkainschädigung günstig zu beeinflussen, was vielleicht für einen Angriffspunkt des Perkains am reizgebenden Apparat oder an den Acceleranzendigungen sprechen könnte. Dagegen sah ich im Gegensatz zu Lipschitz und Laubender[21]), die übrigens ebenfalls die starke Herzwirksamkeit des Perkains hervorheben, daß Ringerspülung nicht die Herztätigkeit wieder zur Norm zurückführt, sondern daß nach Ringer trotz vorübergehender Besserung der Herztätigkeit erneut schwere Vergiftungserscheinungen zum Vorschein kamen, die als Auswaschwirkungen angesehen wurden.

Es hat sich somit gezeigt, daß Perkain außerordentlich herzwirksam ist.

5. Die Einwirkung von Perkain und Novokain auf glattmuskelige Organe.

Als glattmuskelige Organe wurden der Einwirkung von Perkain unterworfen:

a) Die Kloake des Frosches (nach Schüller),
b) das Amnion des Huhnes (nach Baur),
c) die Hinterbeingefäße des Frosches (nach Läwen-Trendelenburg),
d) das Streifenpräparat der Kälberkarotis (nach O. B. Meyer-v. Frey).

Zu allen Versuchen unter a), b) und d) wurden die frisch hergestellten Organpräparate in einem besonderen, von Prof. Gürber konstruierten, von Loening[22]) näher beschriebenen und abgebildeten Apparat in ständig mit sauerstoffversorgter Ringerlösung bei 37° C. bzw. 22° C. überlebend gehalten. Der Hauptvorzug dieses langjährig bewährten Apparates besteht darin, daß man jeweils zwei Präparate gleichzeitig prüfen kann, und daß es durch eine einfache, auf dem Prinzip der kommunizierenden Röhren beruhenden Vorrichtung möglich ist, ohne Erschütterung und nennenswerte Abkühlung der Präparate den Inhalt der Badgefäße zu wechseln. Einzelheiten siehe bei Loening[22]) und O. Geßner[23]), wo sich auch Angaben über die bei solchen Versuchen notwendigen Vorsichtsmaßregeln finden.

a) Froschkloake.

An der Kloake des Frosches erwies sich Perkain verhältnismäßig wenig wirksam: Perkain 1 : 1 Million und 1 : 100 000 ließen keine sichtbare Wirkung auf Tonus und Pendelbewegungen erkennen. Perkain 1 : 10 000 führte zur Abnahme der Frequenz und der Amplitude der

[21]) a. a. O. S. 1442.
[22]) Loening, Ztsch. f. Biologie 1913, Bd. 62, S. 61.
[23]) O. Geßner, Arch. für experimentelle Path. u. Pharmakol. 1929, Bd. 142 S. 49.

Pendelbewegungen sowie zu einer Aufhebung der Bariumwirksamkeit. Perkain 1 : 1000 erzeugte unter Tonussenkung und schnellem Aufhören aller Pendelbewegungen irreversible Lähmung.

b) Amnion des Huhnes.

Das Amnion wurde deswegen gewählt, weil es als sicher nervenelementfreies Organ die Einwirkung von Pharmaka auf die kontraktile Substanz selbst zu untersuchen gestattet. Hier zeigte das Perkain eine etwas größere Wirksamkeit als an der Kloake des Frosches; denn am Amnion führte schon Perkain 1 : 100 000 zu einer deutlichen, aber reversiblen Abnahme der Pendelbewegungen, Perkain 1 : 10 000 zur irreversiblen Lähmung. Auf Grund dieser Untersuchungen scheint das Perkain auch an der kontraktilen Substanz selbst einen Angriffspunkt zu haben.

c) Extremitätengefäße des Frosches.

Während die Untersuchungen an der Kloake und am Amnion des Huhnes nur der Orientierung über den Angriffspunkt des Perkains an glattmuskeligen Organen dienten, wurde den Untersuchungen mit Perkain auf überlebende Kalt- und Warmblütergefäße schon deshalb größere Beachtung geschenkt, weil die Eignung zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie bestimmter Pharmaka weitgehend von ihrer Gefäßwirkung, insbesondere von ihrer Paarbarkeit mit Adrenalin abhängig ist.

Nach Uhlmann[24]) bewirkt Perkain in solchen Konzentrationen, wie sie auch für den Menschen in Frage kommen, am isolierten Kaninchenohr Gefäßerweiterung, am Menschen Hyperämie im Injektionsgebiet, wie es Höfer[25]), Christ[26]) und Killian[27]) gesehen haben, eine Erscheinung, die sich durch Adrenalinzusatz beheben ließ. Uhlmann hatte am Kaninchenauge, aber auch im Quaddelversuch am Menschen durch Adrenalinzusatz nur eine unbedeutende Wirkungssteigerung beobachten können.

Bei meinen Untersuchungen am Läwen-Trendelenburg'schen Froschpräparat ging ich folgendermaßen vor: bei großen Wasserfröschen wurde nach Enthaupten und sehr sorgfältigem Ausbohren des Rückenmarkes (um alle etwa mechanisch nicht zerstörten medullären Gefäßnervenzentren sicher auszuschalten, wurde in den Wirbelkanal eine 10%ige Cocainlösung eingespritzt) und Entfernung sämtlicher Eingeweide, eine Kanüle in die Aorta abdominalis eingebunden. Mittels dieser Kanüle wurde das Präparat mit einem besonderen Apparat verbunden, der nach den Angaben von Prof. Gürber aus zwei Mariotteschen Flaschen und einem Vierwegehahn zusammengesetzt war. Eine nähere Beschreibung und Abbildung dieses sehr handlichen Apparates findet sich bei O. Geßner[28]) und K. Wirth[29]).

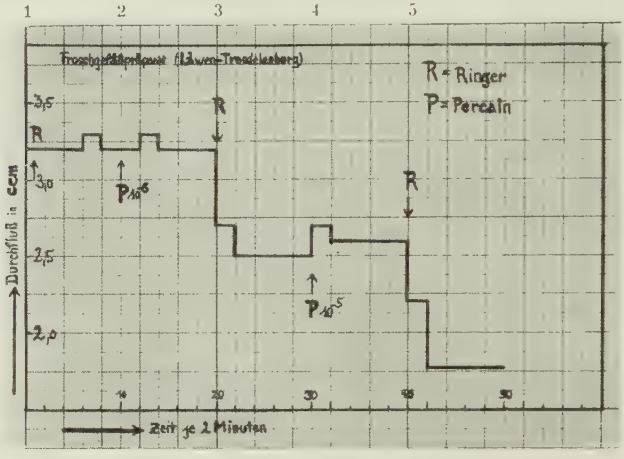
Mit diesem Apparat war es möglich, 1. stets bei konstantem Druck (15 cm) zu arbeiten, 2. nur die gewünschten Endkonzentrationen zur Anwendung zu bringen, 3. durch einfache Drehung des starr mit den Mariotte'schen Flaschen verbundenen Vierwegehahns von einer Lösung zur anderen innerhalb weniger Sekunden umzuschalten, ferner jede Flasche einzeln zu entleeren und so Störungen in der Durchströmung sowie Erschütterungen des Präparates (Verschiebung der Aortenkanüle!) mit Sicherheit zu vermeiden. Die durch die Aorta abdominalis in das Gefäßsystem der Hinterextremitäten des Frosches

[24]) Uhlmann, a. a. O. S. 173.
[25]) Höfer, Wien. Klin. Wchschr. 1929, S. 1249.
[26]) Christ, Narkose u. Anästhesie 1929, H. 6, S. 161.
[27]) Killian, Med. Welt 1929, Nr. 17.
[28]) Geßner, Habil. Schrift Marburg 1926.
[29]) Wirth, Inaug. Dissert. Marburg 1927.

eintretende Durchströmungsflüssigkeit floß aus den durchschnittenen großen Bauchvenen (V. abdominalis, Vv. renales) frei aus und tropfte von den Zehenspitzen des Frosches infolge sachgemäßer Lagerung auf Filtrierpapier gleichmäßig und restlos ab und wurde in kleinen Maßzylindern mit $^1/_{10}$ ccm Einteilung aufgefangen und so das Durchflußvolumen (nicht die Tropfenzahl!) alle zwei Minuten bestimmt.

In den folgenden Abbildungen sind einige dieser Versuche graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse die Zeit in je 2 Minuten, auf der Ordinate die Durchflußmenge in Kubikzentimetern abgetragen ist.

Graphische Darstellung 1.

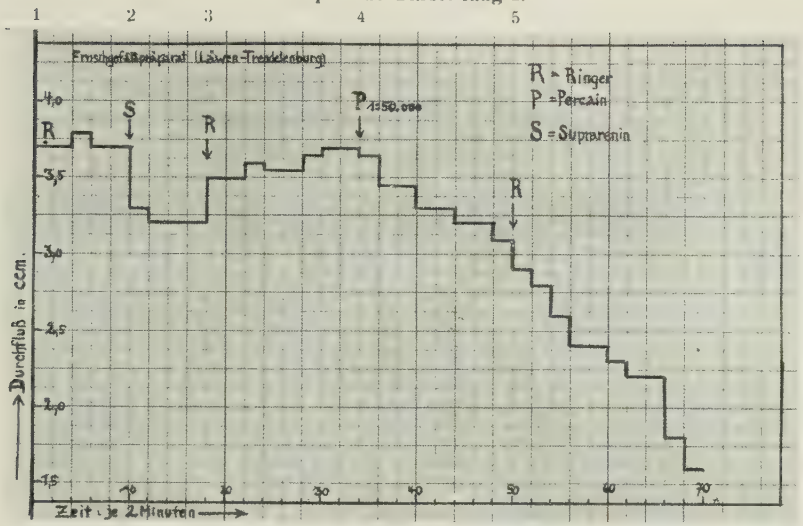


Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg), fortlaufend durchströmt mit:

1 Ringer
2 Percain 1 : 1 000 000
3 Ringer
4 Percain 1 : 100 000
5 Ringer

Aus graphischer Darstellung 1 ist zu entnehmen, daß Perkain 1 : 1 000 000 die Durchflußmenge innerhalb der Beobachtungszeit nicht veränderte, daß aber Umschaltung auf Ringer nun zu einer bedeutenden Gefäßverengerung führte. Nachfolgende Einwirkung von Perkain 1 : 100 000 bedingte eine leichte Vermehrung der Durchflußmenge, Umschaltung auf Ringer führte auch jetzt wieder zur fortschreitenden Gefäßverengerung, und das Präparat erholte sich nicht mehr. Da dieser Befund nochmals bestätigt und damit ein Versuchsfehler ausgeschlossen werden konnte, bleibt nur die Erklärung übrig, daß das Perkain selbst in dieser schwachen Konzentration die Reaktionsweise der Gefäße so verändert hat, daß nach Auswaschen des Perkains mit Ringer nun fortschreitende Gefäßverengerung eintritt. Dieser Befund erinnert sehr an die oben beschriebenen Beobachtungen am isolierten Froschherzen, wo sich ebenfalls nach vorhergehender Einwirkung derselben Perkainkonzentration auf Ringerspülung hin fortschreitende Schädigung zeigte. Hier wie da dürften wir es mit „Potentialgift"- oder Auswaschwirkungen im Sinne der Befunde von R e n t z und A m s l e r und R e n t z zu tun haben, womit natürlich das Wesen dieser pharmakologischen Wirkung nicht geklärt ist.

Graphische Darstellung 2.

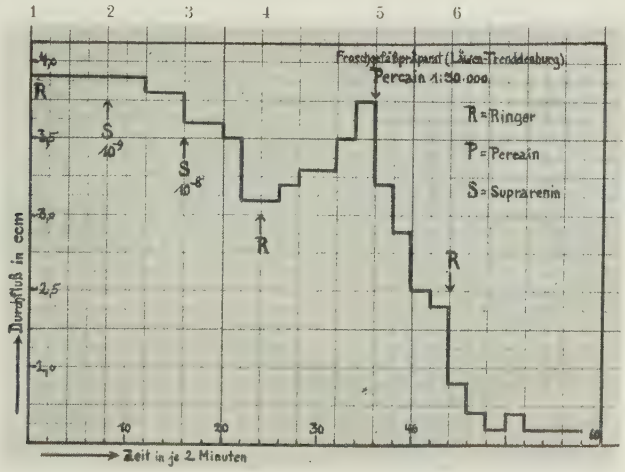


Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg), fortlaufend durchströmt mit:

1 Ringer
2 Suprarenin 1 : 1 000 000 000 (10^{-9})
3 Ringer
4 Percain 1 : 50 000
5 Ringer

Dieser Versuch, in dem zunächst die gute Anspruchsfähigkeit des Präparates auf Suprarenin geprüft wurde (Gefäßverengerung nach Suprarenin 10^{-9}) zeigt, daß Perkain 1 : 50 000 zu einer fortschreitenden,

Graphische Darstellung 3.



Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg), fortlaufend durchströmt mit:

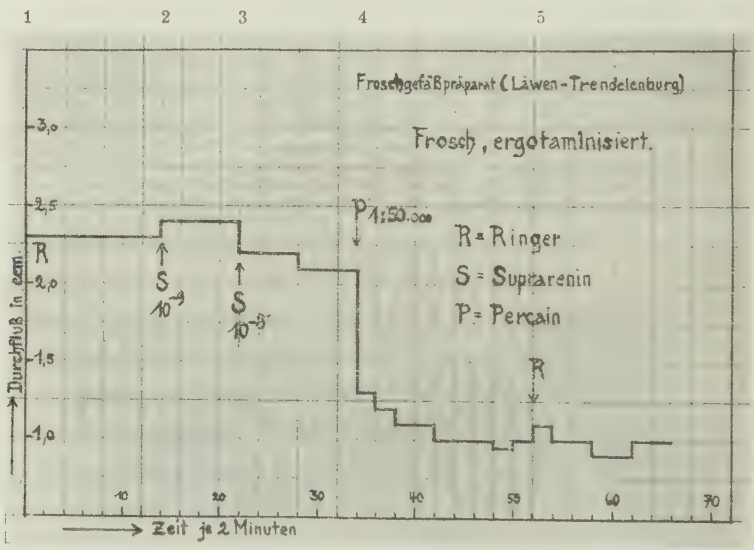
1 Ringer
2 Suprarenin 1 : 1 000 000 000 (10^{-9})
3 Suprarenin 1 : 100 000 000 (10^{-8})
4 Ringer
5 Percain 1 : 30 000
6 Ringer

auch durch langdauernde Ringerzufuhr nicht zu behebenden, mithin irreversiblen Gefäßverengerung führte.

Aus der graphischen Darstellung 3 geht hervor, daß Perkain 1 : 30 000 trotz nicht besonders hoher Adrenalinempfindlichkeit des Präparates zu einer sehr schnell einsetzenden, sehr starken und irreversiblen Gefäßverengerung führte. Perkain 1 : 10 000 bewirkte, noch schneller einsetzend, die gleiche irreversible Gefäßkontraktur.

Um zu entscheiden, ob das Perkain, was allerdings mit Rücksicht auf die Irreversibilität der Gefäßverengerung sehr unwahrscheinlich war, über den Sympathikus oder aber, was auf Grund der Amnionversuche eher zu erwarten war, unmittelbar auf die Gefäßmuskulatur wirken würde, führte ich Durchströmungen an solchen Fröschen aus, bei denen durch vorhergehende Einspritzung von 1 mg Ergotamin (2 ccm Gynergen) in den Bauchlymphsack die Endigungen des Sympathikus ganz oder doch fast vollkommen ausgeschaltet worden waren. Aus einem solchen in der graphischen Darstellung 4 wieder-

Graphische Darstellung 4.



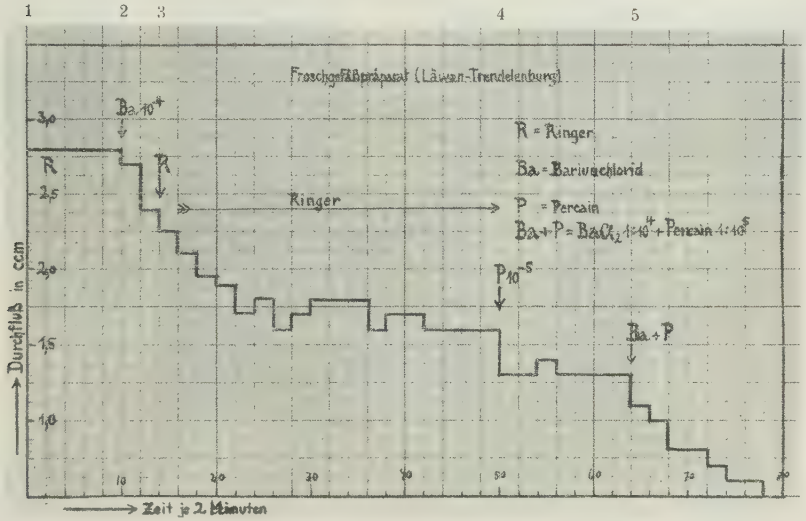
Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg), Frosch vorher mit Ergotamin behandelt; fortlaufend durchströmt mit:

1 Ringer
2 Suprarenin 1 : 1 000 000 000 (10^{-9})
3 Suprarenin 1 : 100 000 000 (10^{-8})
4 Percain 1 : 50 000
5 Ringer

gegebenen Versuch ist zu entnehmen, daß Perkain 1 : 50 000 auch hier zur schnell einsetzenden und irreversiblen Gefäßverengerung führte, obwohl Suprarenin 1 : 1 000 000 000 infolge der Ergotaminisierung erweiternd und 1 : 100 000 000 nur unbedeutend gefäßverengernd wirkte. Damit dürfte der Angriffspunkt des Perkains keinesfalls an den Sympathikusendigungen, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit an der glatten Muskulatur selbst gelegen sein.

Da Rentz am Froschgefäß eine Umkehr der Bariumwirkung nach Anwendung einer größeren Reihe von Lokalanästhetika gesehen hatte, prüfte ich das Perkain auch in dieser Hinsicht, fand aber, daß schwache Konzentrationen von Perkain (stärkere konnten wegen der gefäßverengernden Wirkung naturgemäß nicht benutzt werden) die Bariumwirkung weder aufhoben noch umkehrten.

Graphische Darstellung 5.



Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg), fortlaufend durchströmt mit:

1 Ringer
2 $BaCl_2$ 1 : 10000
3 Ringer
4 Percain 1 : 100000
5 Percain 1 : 100000 + $BaCl_2$ 1 : 10000

Lipschitz und Laubender fanden am Froschpräparat ebenfalls schlecht reversible Gefäßverengerung, dagegen ist aus ihren Befunden eine „Auswaschwirkung", wie ich sie sah, nicht zu entnehmen; die abweichenden Befunde sind vielleicht (das könnte auch für das Herz gelten) darauf zurückzuführen, daß diese Autoren mit phosphatgepufferter Ringerlösung gearbeitet haben, während ich mit Rücksicht auf die Alkaliempfindlichkeit absichtlich ungepufferte (bikarbonatfreie) Ringerlösung benutzte.

Perkain bewirkt somit an den Froschextremitätengefäßen des Läwen-Trendelenburgschen Präparates eine mit der Konzentration zunehmende, langsam oder nicht reversible Verengerung, die sicher nicht über den Sympathikus, wahrscheinlich durch unmittelbare Beeinflussung der glatten Muskulatur zustande kommt.

d) Warmblütergefäßstreifen (Carotis vom Kalb).

An die Untersuchungen am Froschgefäßpräparat schloß ich Versuche mit Warmblütergefäßstreifen (Carotis vom Kalb) an, weil Ergebnisse an Warmblüterorganen sich eher auf die Verhältnisse am Menschen übertragen lassen als Kaltblüterversuche.

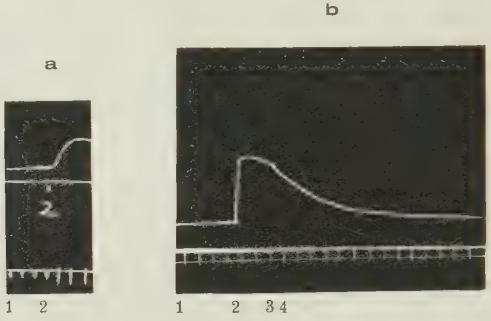
Zu diesen Versuchen wurde der unter Abschnitt 5 a und b (Amnion und Kloaken) beschriebene Apparat benutzt.

Die Präparate wurden so gewonnen, daß aus den frisch nach der Schlach-

tung bezogenen, in sauerstoffgesättigter Tyrodelösung im Eisschrank aufbewahrten Carotiden je zwei etwa 1 cm breite benachbarte Ringe herausgeschnitten und nach Auftrennung als Streifen in Ringerlösung*) suspendiert wurden. Ihre Längenveränderungen (Gefäßverengerung bzw. -erweiterung) wurden durch an der Achse mit 25 g belastete Schreibhebel mit achtfacher Vergrößerung verzeichnet. Bei den Versuchen wurde die Badflüssigkeit konstant auf 38° C. und unter dauernd reichlicher Sauerstoffzufuhr gehalten. Vor den eigentlichen Versuchen wurden die Präparate etwa 1 bis 2 Stunden mit 25 g Belastung „vorgedehnt".

Zunächst wurde die Einwirkung von Perkain allein auf den Gefäßstreifen untersucht.

Abbildung 5.



Erklärung zu Abbildung 5: 2 verschiedene Gefäßstreifen (Carotis vom Kalb), 8fache Vergrößerung, Zeit = je 1 Minute.
a) 1 Ringer, 2 Perkain 1 : 500 b) 1 Ringer, 2 Perkain 1 : 100 3 u. 4 Ringer

Aus der Abbildung 5 ist zu entnehmen, daß Perkain 1 : 500 eine deutliche, Perkain 1 : 100 eine erhebliche Kontraktion des Streifens erzeugte, die durch Ringer in der gleichen Weise wie die Suprareninkontraktion behoben wurde. Hier erwies sich also im Gegensatz zu den Versuchen am Froschherzen und am Froschgefäßpräparat die Perkainwirkung als gut reversibel, so daß die oben beschriebenen, als „Auswaschwirkung" gedeuteten Befunde wohl auch praktisch nicht von großer Bedeutung sein dürften.

In schwächeren Konzentrationen (1 : 10 000—1 : 1000) sah ich nach Perkain entweder eine nicht eindeutige Erschlaffung des Gefäßstreifens, oder meistens keine Veränderung der Streifenlänge eintreten, wie dies aus Abbildung 7 hervorgeht.

Es liegen somit die Verhältnisse für die Kälbercarotis anders als für das isolierte Kaninchenohr, an dessen Gefäßen Uhlmann bei geringer Konzentration eine Erweiterung, nach höheren Konzentrationen zunächst Verengerung mit nachfolgender Erweiterung beobachtete. Am Menschen sahen Höfer und v. Seemen[30]) ebenfalls Gefäßerweiterung auftreten; beide Forscher geben aber gute Verträglichkeit mit Adrenalin an.

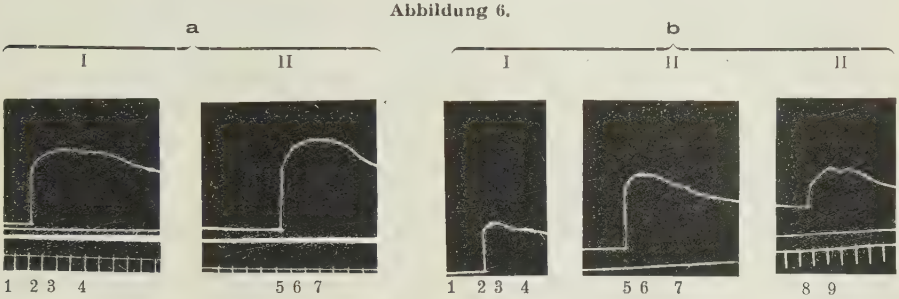
Da die Frage, ob ein Lokalanästhetikum mit Adrenalin paarbar ist, ob es mithin die Adrenalinwirkung zum mindesten nicht schädigt, geschweige denn aufhebt, besser aber verstärkt, von großer praktischer

*) Ringer für Warmblüter = NaCl 9,25, KCl 0,3, $CaCl_2$ 0,3, Aqua. dest. ad. 1000,0.

[30]) v. Seemen, Ztbl. f. Chir. 1929, S. 1932.

Bedeutung ist, untersuchte ich auch an der Kälbercarotis das Zusammenwirken von Perkain und Adrenalin; verwendet wurde stets Suprarenin. hydrochloric. Höchst.

Abbildung 6.



Erklärung zu Abbildung 6: 2 verschiedene Gefäßstreifen (Carotis vom Kalb) nach O. B. Meyer v. Frey, 8fache Vergrößerung, Zeit = 1 Minute.

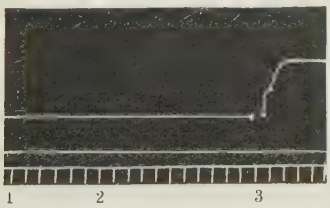
a) zwischen I und II 30 Minuten Zeitabstand.
1 Ringer, 2 Suprarenin 1 : 100 000, 3 und 4 Ringer (zwischen 4 und 5 eine weitere Ringergabe), 5 Perkain 1 : 1000 + Suprarenin 1 : 100 000, 6 und 7 Ringer.

b) zwischen I und II 20 Minuten, zwischen II und III 26 Minuten Zeitabstand.
1 Ringer, 2 Suprarenin 1 : 100 000, 3 und 4 Ringer, 5 Perkain 1 : 100 (1%) + Suprarenin 1 : 100 000, 6 und 7 Ringer, 8 Suprarenin 1 : 100 000 (2. Kontrolle!), 9 Ringer.

Zunächst ließ ich Perkain und Suprarenin gleichzeitig auf das Streifenpräparat einwirken: Durch Perkain 1 : 1000 wurde die Suprareninwirkung sowohl bezüglich der Intensität wie auch bezüglich der Schnelligkeit des Kontraktionsablaufes nicht verändert, oder aber, wie Abbildung 6a zeigt, verstärkt. Perkain 1 : 100 führte zu einer ganz erheblichen Verstärkung der Suprareninwirkung (siehe Abbildung 6b), was hier mit Rücksicht auf die gefäßverengernde Perkainwirkung als eine Art additiver Synergismus angesehen werden kann. Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß nach gleichzeitiger Anwendung von Perkain und Suprarenin Auswaschen mit Ringer etwas schneller zur Erschlaffung des Streifens führte als nach Suprarenin allein, eine von O. Geßner auch für das Lokalanästhetikum S. F. 147 (Panthesin) ermittelte Erscheinung.

Ließ man Perkain zunächst allein auf den Streifen einwirken und fügte erst nachträglich das Suprarenin hinzu, so ergab sich, wie aus

Abbildung 7.



Erklärung zu Abbildung 7: Gefäßstreifen (Carotis vom Kalb) nach O. B. Meyer - v. Frey, 8fache Vergrößerung, Zeit = 1 Minute.
1 Ringer, 2 Perkain 1 : 1000, 3 + Suprarenin = 1 : 100 000.

Abbildung 7 hervorgeht, daß auch dann das Suprarenin wirksam blieb; hierbei trat allerdings eine gewisse Abschwächung der Supra-

reninwirkung ein, die aber selbst nach 30 Minuten langem Einwirken von Perkain 1 : 1000 und sogar nach 20 Minuten langem Einwirken von Perkain 1 : 100 nur mäßigen Grades war.

Am Gefäßstreifen (Carotis vom Kalb) bewirkte demnach Perkain in geringen Konzentrationen (1 : 10 000—1 : 1000) meist keine Tonusveränderung, seltener eine mäßige Erweiterung, in höheren Konzentrationen (1 : 500—1 : 100) eine mit der Konzentration zunehmende, gut reversible Gefäßverengerung. Mit Suprarenin gleichzeitig zur Anwendung gebracht, wird durch Perkain der Suprareninton us nie geschädigt, sondern durch Perkain 1 : 1000 oft, durch 1 : 100 stets, und zwar erheblich, gesteigert. Nach längerer, vorausgehender Perkainwirkung (bis 1%) wird die nachfolgende Suprareninwirkung nur mäßig abgeschwächt.

Perkain läßt sich somit vorzüglich mit Adrenalin (Suprarenin) paaren.

6. Wirkung von Perkain auf die Pupille.

Bei einem zur Oberflächenanästhesie empfohlenen Lokalanästhetikum ist die Wirkung auf die Pupillen nicht ohne Bedeutung.

Die bei den Kaltblüterversuchen beobachtete Miosis und die bei den Warmblütern bemerkte Mydriasis nach parenteraler Perkainzufuhr veranlaßten uns, die Wirkung von Perkain auf das isolierte Kaltblüterauge*) nach Ehrmann[31]) und auf das Katzenauge in situ bei konjunktivaler Zufuhr zu untersuchen.

Hierbei ergab sich, daß Perkain (1 : 100 000—1 : 1000) weder eine Erweiterung der durch Besonnung maximal verengten, noch eine Verengerung der im Dunklen erweiterten Krötenpupille bedingte, und daß Perkain 1 : 100 bei gleichzeitiger Verätzung der Cornea (milchweiße Trübung) eine sichtbare Erweiterung der Pupille hervorrief, ein Befund, der uns aber in Anbetracht der hohen Konzentration und der bewirkten Schädigung des Auges nur mit Vorsicht verwertbar erscheint. Am Katzenauge zeigte sich ebenfalls eine mäßige Erweiterung der Pupille bei erhaltener Lichtreaktion nach Perkain 1 : 10 000.

Demnach dürfte anzunehmen sein, daß die am Kaltblüter nach parenteraler Perkainzufuhr beobachtete Pupillenverengerung zentral bedingt ist, und daß Perkain peripher entweder keine oder eine mäßig erweiternde Wirkung auf die Pupille hat.

7. Wirkung von Perkain und Novokain auf überlebende Einzelzellen.

Einzelzellen in Gestalt von Erythrozyten (defibriniertes Rinderblut oder 3fach mit Ringer gewaschene Rinderblutkörperchen) wählte ich deswegen als Versuchsobjekt, weil sie ein vortreffliches Substrat bilden, um allgemein die Zellgiftigkeit eines Pharmakon zu prüfen.

Die toxischen Wirkungen, die sich hier besonders augenfällig beobachten lassen, sind einmal mit dem Hämatokritverfahren quantitativ feststellbare Volumänderungen, die unter Voraussetzung der Isotonie der benutzten Ringerlösung, eine spezifisch quellende oder schrumpfende Wirkung eines Pharmakon zu messen gestatten, ferner die Hämolyse.

*) Nach dem Vorgehen von Geßner wurden die besser als Froschaugen geeigneten Krötenaugen benutzt.

[31]) Ehrmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1905, Bd. 53, S. 97.

Hämatokrit.

In Hämatokritröhrchen wurde zu je 2 ccm Perkainlösung in isotonischer Ringer mit einer, mit $^1/_{1000}$-ccm-Einteilung versehenen, feinen Pipette je genau 0,08 ccm Blut (Aufschwemmung 3mal gewaschener Erythrozyten vom Rind in Ringerlösung) hinzugegeben und das Gemisch eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde in Zehnminutenperioden bis zur Volumenkonstanz der Blutkörperchensäule zentrifugiert. Der für Ringerlösung als Kontrolle gefundene Wert wurde = 100 gesetzt und die Werte für Perkainlösung auf 100 bezogen. Da die Fehlerquelle dieser Methode ± 4% betrug, waren erst Werte von >104% als Quellung und Werte von <96% als Schrumpfung der Blutkörperchen zu bezeichnen.

Tabelle 8.

Hämatokritwerte für Perkainlösungen		
		Bemerkung
Perkain 1:10 000	= 100 %	
Perkain 1: 3 000	= 100 %	
Perkain 1: 2 500	= 100 %	
Perkain 1: 2 000	= 96,6 %	Beginnende Hämolyse
Perkain 1: 1 000	—	nicht ablesbar, da partielle Hämolyse

Aus der Tabelle 8 ergibt sich, daß Perkain 1 : 10 000—1 : 2500, vielleicht auch noch 1 : 2000, das Blutkörperchenvolum nicht verändert; bei Perkain 1 : 1000 konnte wegen partieller Hämolyse keine Ablesung vorgenommen werden.

Es hat somit das Perkain nicht, wie viele Lokalanästhetika, darunter auch Novokain (Bernhardt[32a]), Hesselmann[32b]), eine quellende Wirkung auf Erythrozyten.

Hämolyse.

Die im vorigen Abschnitte beschriebene, schon bei Zimmertemperatur eintretende Hämolyse durch Perkain 1 : 1000 ließ auf eine starke haemolytische Wirksamkeit des Perkains schließen; deshalb prüfte ich auch die haemolytische Wirksamkeit von Perkain und Novokain.

Aus der Tabelle 9 geht hervor, daß die hämolytische Schwellenkonzentration von Perkain 1 : 1000 betrug, während Novokain bei gleichzeitiger und gleichartiger Prüfung erst in der Konzentration 1 : 14,3 = 7% hämolysierte.

Gemessen an der Schwellenkonzentration, ist somit die hämolytische Wirksamkeit von Perkain in vitro für Rinderblutkörperchen rund 70mal stärker als die von Novokain.

Es wird aber nachdrücklichst hervorgehoben, daß diese Versuche keinen Schluß auf die hämolytische Wirksamkeit des Perkains in vivo erlauben, da 1. die zur Anwendung gelangenden Perkainkonzentrationen im allgemeinen weit unterhalb der hämolytischen Schwellenkonzentration liegen, da 2. das Perkain in praxi in solchen Konzentrationen nicht unmittelbar in das Blut gelangen dürfte und da 3. sich die in vitro mit gewaschenen Blutkörperchen erhobene Befunde keineswegs auf die Verhältnisse in vivo übertragen lassen.

[32a]) Bernhardt, Inaug. Dissert., Marburg 1921.
[32b]) Hesselmann, Inaug. Dissert., Marburg 1922.

Tabelle 9.

Hämolyseversuche bei 37° C			
je 2 ccm Perkain- bzw. Novokainlösung in Ringer*) + 0,05 ccm Aufschwemmung gewaschener Rinderblutkörperchen			
Perkain		Novokain	
1: 100 (1 %)	H + 5 Min.	1 : 14,3 = 7%	H + 116 Min.
1: 250	H + 7 Min.	1 : 15,4 = 6,5%	H□ 2 Std.
1: 500	H + 40 Min.	1 : 16,6 = 6%	H□ 8 Std.
1: 750	H + 70 Min.	1 : 20 = 5%	H□ 8 Std.
1 : 1000 (1 ‰)	H + 98 Min.		
1 : 1000 (1 ‰)	H + 84 Min.		
1 : 1250	H□ 2 Std.		
1 : 1500	H□ 2 Std.		
1 : 2000	H□ 2 Std.		
Anmerkung: H + = vollständige Hämolyse H□ = keine Hämolyse			

*) Wegen der mit Zunahme der Temperatur steigenden Alkaliempfindlichkeit wurde auch hier ungepufferte Ringerlösung verwendet.

8. Ueber die lokalanästhetische Wirksamkeit von Perkain und Novokain.

Nachdem in den ersten 7 Abschnitten diejenigen pharmakologischen Wirkungen behandelt worden waren, die praktisch als unerwünschte schädliche oder aber als nützliche „Nebenwirkungen" zu bezeichnen wären, soll in diesem Abschnitt über die „Hauptwirkung" des Perkains, nämlich seine lokalanästhetische Wirksamkeit, auch hier wieder im Vergleich zum Novokain berichtet werden.

a) Oberflächenanästhesie an der Cornea des Kaninchenauges.

Diese Untersuchungen wurden an 5 Kaninchen so ausgeführt, daß nach Einbringen von 3 Tropfen der betreffenden Perkain- bzw. Novokainlösung in den Bindehautsack bei wagerechter Lage des Auges, wobei das Ausfließen der Lösungen durch einminutenlanges, sanftes Zuhalten der Lider verhindert wurde, mit einer Reizborste die Empfindlichkeit der Cornea geprüft wurde. Durch vorheriges Abschneiden der Wimperhaare wurde mit Sicherheit erreicht, daß der Lidreflex nur von der Cornea aus ausgelöst wurde. Jedes Kaninchen wurde nur einmal am Tage in den Versuch eingestellt, und zwar wurde jeweils in das eine Auge Perkain, in das andere Novokain gegeben, um bei dem Vergleich etwaige individuelle Reaktionsunterschiede möglichst ausschließen zu können. Gemessen wurde die Zeit bis zum Erlöschen des Cornealreflexes, und von da bis zur Aufhebung der Anästhesie.

Aus der Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß Perkain 1 : 130 000 bezüglich Oberflächenanästhesie an der Cornea die Schwellenkonzentration darstellte, daß aber hier und bei Perkain 1 : 125 000 eine verhältnismäßig lange Zeit bis zum Eintritt der Anästhesie verstrich, während

Tabelle 10.

Oberflächenanaesthesie an der Cornea des Kaninchens.

Kaninchen	Perkain			Novokain		
Nr.	Konzentration	Zeit bis zur vollen Anaesthesie	Dauer der Anaesthesie	Konzentration	Zeit bis zur vollen Anaesthesie	Dauer der Anaesthesie
1675	1 : 150 000	keine Anaesthesie	—	5%=1 : 20	18'	28'
1675	1 : 135 000	„	—	4%=1 : 25	21'	26'
1676	1 : 130 000	75'	12'	3%=1 : 33	24'	47'
1677	1 : 125 000	51'	34'	2%=1 : 50	28'	17'
1679	1 : 120 000	4'	42'	1,75%=1 : 57	30'	9'
1677	1 : 110 000	2'	58'	1,5%=1 : 66,6	keine*) Anaesthesie	—
1678	1 : 100 000	1'	89'	1,0%=1 : 100	„	—

*) Vorübergehende Abschwächung, aber nicht Aufhebung des Cornealreflexes.

bei 1 : 120 000—1 : 100 000 die volle Anästhesie innerhalb 4—1 Minute eintrat. Die Schwellenkonzentration von Novokain betrug 1 : 57 = 1,75%. Reizerscheinungen, besonders Hyperämie, wurden nach Perkain nicht beobachtet. Lipschitz und Laubender[33]) fanden Perkain an der Kaninchencornea 100mal wirksamer als Kokain; dieser Befund stimmt unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Kokain als Oberflächenanästhetikum etwa 20mal wirksamer ist als Novokain, gut mit unserem Wert überein.

Es ist somit Perkain an der Kaninchencornea über 2000mal wirksamer als Novokain; außerdem tritt die Perkainwirkung bedeutend schneller ein und hält unverhältnismäßig viel länger an als bei Novokain. Sichtbare Reizerscheinungen einschließlich Hyperämie treten nach Perkain (in den verwendeten Konzentrationen) nicht auf.

b) Quaddelversuche am Menschen.

Im Quaddelversuch am Menschen fanden Uhlmann[34]) Perkain 10mal, Ritter[35]) nur 5—6mal wirksamer als Kokain. Experimentell gefundene Vergleichswerte für Perkain und Novokain konnten wir in der Literatur nicht auffinden. Nach den in der Klinik bisher verwendeten Konzentrationen scheint die lokalanästhetische Wirksamkeit des Perkains bei Infiltrationsanästhesie (Perkain 0,05—0,025%) 25—50mal stärker als die des Novokains angenommen worden zu sein.

Die Injektionen wurden stets an der Beugeseite des proximalen Teils der Unterarme vorgenommen. Alle Lösungen wurden frisch mit bikarbonatfreier Ringer angesetzt und in Ampullen durch 10 Minuten langes Kochen sterilisiert. Suprareninzusatz wurde in keinem Fall verwendet, da nur die Wirkung der Lokalanästhetika an sich geprüft werden sollte. Die Menge der eingespritzten Flüssigkeit betrug stets 0,1 ccm und wurde mit einer mit

[33]) Lipschitz und Laubender, a. a. O. S. 1438.
[34]) Uhlmann, a. a. O. S. 170.
[35]) Ritter, Schweiz. med. Wschr. 1929, S. 706.

1/200-ccm-Einteilung versehenen ½-ccm-Spritze und feiner Nadel zur Anlegung einer Quaddel intrakutan eingespritzt. Als Versuchsperson diente der Verfasser, die Einspritzung der nach Art und Konzentration der Versuchsperson unbekannten Lösungen sowie die Prüfung der Sensibilität (bei geschlossenen Augen der Versuchsperson) wurde von Herrn Privatdozent Dr. Geßner vorgenommen. Geprüft wurde ausschließlich auf Analgesie 'Nadelstiche' und Anästhesie (Reizborste), bestimmt wurde sowohl die Zeit bis zur Analgesie bzw. Anästhesie als auch die Zeit bis zur Wiederkehr der beiden Empfindungen.

Als Schwellenkonzentration sah ich diejenige Verdünnung von Perkain bzw. Novokain an, die eben noch Anaesthesie und Analgesie erzeugte.

Tabelle 11.

Quaddelversuche am Menschen					
Perkain			Novokain		
Konzentration	Zeit bis z. Eintritt der Analgesie (Ag.) und Anaesthesie (Asth.)	Dauer der Wirkung	Konzentration	Zeit bis z. Eintritt der Analgesie (Ag.) bzw. Anaesthesie (Asth.)	Dauer der Wirkung
0,1 % = 1 : 1 000	Ag. sofort*) Asth. sofort	25' 25'	1 % = 1 : 100	Ag. sofort Asth. sofort	Ag. 14' Asth. 8'
0,05 % = 1 : 2 000	Ag. sofort Asth. sofort	9' 3'	0,5 % = 1 : 200	Ag. sofort Asth. sofort	Ag. 11' Asth. 11'
0,025 % = 1 : 4 000	Ag. sofort Asth. sofort	4' 4'	0,4 % = 1 : 250	Ag. 1' Asth. tritt nicht ein	3'
0,02 % = 1 : 5 000	Ag. sofort Asth. sofort	2' 3'	0,3 % = 1 : 333	Keine Analgesie Keine Anaesthesie	—
0,015 % = 1 : 6 660	Keine Analgesie Keine Anaesthesie	—	0,25 % = 1 : 400	Keine Analgesie Keine Anaesthesie	—

*) sofort bedeutet gleich nach Beendigung der Injektion.

Aus der Tabelle 11 ist zu entnehmen, daß die Schwellenkonzentration von Perkain im Quaddelversuch 1 : 5000 (0,02%), für Novokain bei der gleichen Versuchsperson 1 : 200 (0,5%) betrug, es erwies sich demnach Perkain 25mal wirksamer als Novokain. Reizerscheinungen im Gebiet der Perkainquaddel, vor allem bleibende Gewebsschädigungen, wurden nicht bemerkt, abgesehen von einer mäßigen Rötung, die sowohl nach Perkain wie nach Novokain auftrat und, wie Kontrollversuche zeigten, eine Reaktion auf die zur Prüfung der Sensibilität gesetzten Nadelstiche darstellte. Der Einstichschmerz war nach Perkain geringer und kürzer als nach Novokain. Das im Tierversuch von Uhlmann[36]), ferner von Lipschitz und Laubender[37]) und mir beobachtete schnellere Einsetzen der Perkainwirkung konnte somit wohl, die längere Dauer der Perkainwirkung konnte dagegen im Quaddelversuch von mir nicht bestätigt werden.

Auf Grund der Quaddelversuche ist demnach Perkain 25mal lokalanästhetisch wirksamer als Novokain. Die Perkainwirkung setzt

[36]) Uhlmann, a. a. O. S. 171.
[37]) Lipschitz und Laubender, a. a. O. S. 1439.

schneller ein, hält aber nach meinen Befunden nicht länger an als die Novokainwirkung. Reizerscheinungen verursacht das Perkain nicht.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Das Chinolinderivat Perkain („Ciba") ist ein sehr wirksames Pharmakon, seine Wirkungen erstrecken sich sowohl auf das zentrale und periphere Nervensystem, als auch auf Organe mit quergestreifter und glatter Muskulatur.

Wägt man die therapeutisch wertvolle lokalanästhetische Wirksamkeit, die Wirkung auf die Blutgefäße und auf die Pupillen einerseits und andererseits die unerwünschten pharmakologischen Wirkungen des Perkains gegeneinander ab, und vergleicht das Perkain in dieser Hinsicht mit Kokain und Novokain, so läßt sich Folgendes sagen:

Perkain ist nach meinen Untersuchungen an der Hornhaut des Kaninchenauges über 2000mal wirksamer als Novokain, nach den Ergebnissen von Lipschitz und Laubender mindestens 100mal wirksamer als Kokain, dagegen für den Warmblüter nach Uhlmann 5mal (subkutan), nach Lipschitz und Laubender nur 2mal (intravenös) giftiger als Kokain. Weitere Vorzüge des Perkains vor dem Kokain sind: Sterilisierbarkeit und die Tatsache, daß, wie schon Lipschitz und Laubender hervorhoben, die toxische Grenzdosis von Perkain nicht wie die des Kokains bei derselben Tierart schwankt. Sollte die weitere Erfahrung lehren, daß das Perkain von der menschlichen Schleimhaut ebenso schlecht resorbiert wird wie nach Lipschitz und Laubender von der Froschhaut, und sollte sich ferner ergeben, daß das Perkain keine Rauschgiftgefahr*) in sich birgt, so wären auch hierin besondere Vorzüge gegenüber dem Kokain gegeben.

Bei einem Vergleich des Perkains mit dem heute noch gebräuchlichsten Infiltrations- und Leitungsanästhetikum, dem Novokain, läßt sich nicht ein so eindeutiges Urteil wie in dem Vergleich von Percain und Kokain abgeben. Nach den bisherigen Ergebnissen anderer Forscher und auf Grund meiner eigenen Untersuchungen ist Perkain als Infiltrationsanästhetikum 25(—50)mal wirksamer als Novokain, wobei ich aber im Gegensatz zu den klinischen Befunden und zu meinen eigenen Untersuchungen am Kaninchenauge und an den isolierten Kaltblüterorganen keine längere Wirkungsdauer, wohl aber einen schnelleren Wirkungseintritt feststellen konnte. Demgegenüber erwies sich das Perkain für Unken, Krötenlarven und Ratten 7—8mal, für Frösche 40mal, für Meerschweinchen 50mal giftiger als Novokain. An den isolierten Kaltblüterorganen (Skelettmuskeln und motorischen Nerven) war Perkain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, 7—9mal wirksamer als Novokain. Unverhältnismäßig hoch war die Perkainwirksamkeit am isolierten Froschherzen und an Erythrozyten in vitro (Hämolyse); ob diese Befunde praktisch von Bedeutung sind, muß der klinischen Erfahrung überlassen werden, die bisherigen Berichte sprechen nicht dafür. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen folgt aber, daß sich die Giftigkeit des Perkains für den Menschen nicht auf Grund der Toxizitätsprüfungen abschätzen läßt. Es dürfte daher bei der parenteralen Zufuhr von Perkain zum Zwecke der Infiltrations- und Leitungsanästhesie größeren Umfanges, besonders aber der Lumbalanästhesie und ähnlicher Anästhesieformen, so lange Vorsicht am Platze sein, bis die Grenze der toxischen Wirkung für den Menschen sicher ermittelt ist.

Ob dabei mit Rücksicht auf die Ausführungen von Freund[38]) über einen

*) bis jetzt sprechen keinerlei Anzeichen für eine etwaige Rauschgiftwirkung.

[38]) Freund, Klin. Wchschr. 1929, S. 1444.

von Eichhoff[39]) genauer beschriebenen Todesfall nach Perkain die Höchstmenge von Perkain auf 10 ccm eine 0,1%igen bzw. 20 ccm einer 0,05%igen Lösung zu beschränken ist, oder ob ohne Bedenken nach Höfer[40]) bis zu 150 ccm oder gar nach Christ[41]) bis zu 400 ccm einer 0,05%igen Perkainlösung am Menschen, wenn auch nur subkutan, angewendet werden dürfen, möchte ich auf Grund meiner eigenen Untersuchungen nicht ohne weiteres zugunsten der höheren Dosen entscheiden*)

Gegenüber dem Novokain als Infiltrations- und Leitungsanästhetikum hat das Perkain zweifellos einige in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften begründete Nachteile: Perkain ist sehr alkalienempfindlich. Daß die Alkalienempfindlichkeit des Perkains wenigstens für Ampullenlösungen durch Zusatz von CO_2 praktisch ausgeschaltet werden kann, wurde im Abschnitt II 1 erwähnt. Ob ein weiterer Nachteil des Perkains gegenüber dem Novokain in der unverhältnismäßig hohen Herzwirksamkeit sowie der schlechten Reversibilität der toxischen Wirkungen des Perkains begründet ist, läßt sich auf Grund der Tierversuche nicht entscheiden; hier muß die praktische Erfahrung das Urteil fällen.

Andererseits hat das Perkain gegenüber anderen neuen „Ersatzmitteln" des Novokains, wie etwa gegenüber dem S. F. 147 (Panthesin) den zweifellosen Vorteil, daß es gefäßverengernd wirkt, daß es sich sehr gut mit Suprarenin paaren läßt, dessen Wirkung es nicht abschwächt, sondern in höheren Konzentrationen unmittelbar steigert. Auch der Umstand, daß das Perkain in wässeriger Lösung wie Novokain praktisch neutral reagiert, ist ein Vorteil gegenüber dem S. F. 147.

Während somit das Perkain als Oberflächenanästhetikum einen erheblichen Fortschritt darstellt, und vielleicht berufen sein kann, das Rauschgift Kokain als Oberflächenanästhetikum zu verdrängen, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, ob das Perkain in der Infiltrations- und Leitungsanästhesie das Novokain zu ersetzen vermag, da dies letzten Endes von der für den Menschen noch nicht sicher festgestellten Giftigkeit des Perkains abhängig ist, und diese wiederum erst durch längere klinische und praktische Erfahrungen ermittelt werden kann.

IV. Zusammenfassung.

1. Es wurde das Lokalanästhetikum Perkain (Ciba) meist vergleichend mit Novokain, experimentell pharmakologisch untersucht.
2. Perkain α-Butyloxycinchoninsäure-diaethyl-aethylen-diamid-chlorhydrat, ist ein weißes, aus Kristallen bestehendes, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver. Perkainlösungen in Aqua dest. (bis 1%) reagieren praktisch neutral. Perkain läßt sich in alkalifreier Lösung durch Kochen sterilisieren. In gepufferten Salzlösungen (Ringer oder Tyrode) tritt, steigend mit der OH-Jonenkonzentration und der Temperatur, Trübung bzw. Ausflockung der Perkainbase ein, was durch CO_2-Einleitung aufgehoben bzw. verhindert werden kann.

[39]) Eichhoff, Ztrbl. Chir. 1929, S. 1448.
[40]) Höfer, a. a. O.
[41]) Christ, a. a. O.
*) Erfreulich ist in diesem Zusammenhang, daß die Herstellerin des Perkain (Ciba-Basel), trotzdem bisher angeblich 40 000 Anästhesien ohne Schaden durchgeführt worden sind, die Maximaldosis von Perkain für den Menschen vorsichtshalber von 0.01 auf 0.001 g pro 1 kg Körpergewicht herabgesetzt hat.

3. Bei Zufuhr in den Bauchlymphsack von Kaltblütern ist Perkain, gemessen an der Dos. let. min., für die Unke (Bombinator igneus) etwa 7mal, für den Frosch etwa 40mal giftiger als Novokain.

4. Für Krötenlarven ist Perkain, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, etwa 7mal giftiger als Novokain.

5. Bei Einspritzung unter die Haut ist Perkain, gemessen an der Dos. let. min., für Ratten 7—8mal, für Meerschweinchen fast 50mal giftiger als Novokain.

6. Nach parenteraler Zufuhr von Perkain wurden folgende, resorptive Vergiftungserscheinungen beobachtet:

   Bei Kalt- und Warmblütern Beschleunigung der Atmung. Reflexerregbarkeitssteigerung, klonisch-tonische Krämpfe, im weiteren Verlauf zunehmende, zentralbedingte Lähmung. Nach tödlichen Dosen bei der Sektion keine Reizerscheinungen an der Injektionsstelle, ferner Herzstillstand in Diastole, Erhaltensein der direkten und indirekten Muskelerregbarkeit; außerdem bei Kaltblütern von vornherein starke Verlangsamung und Arhythmie der Herztätigkeit, zentral bedingte Pupillenverengerung, bei Warmblütern Pupillenerweiterung, Protrusio bulbi, und ebenfalls Bradykardie.

   Alle Vergiftungserscheinungen, auch die Lähmung, können sowohl beim Kalt- wie beim Warmblüter reversibel sein.

7. Gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration ist Perkain am Froschskelettmuskel (M. sartorius) 7—9mal, am motorischen Nerven (Nervmuskelpräparat des Frosches) mehr als 8mal wirksamer als Novokain; an beiden Objekten vollzieht sich nach Perkain der Wirkungseintritt schneller, die Erholung langsamer als nach Novokain.

8. Am isolierten Froschherz ist Perkain, gemessen an der Abnahme der Hubhöhen und der Frequenz, unverhältnismäßig wirksamer als Novokain. Dies zeigt sich bei den Frequenz- und Ueberleitungsstörungen sowie ganz besonders auch nach schwachen Perkainkonzentrationen in der schlechten Erholung nach Auswaschen des Giftes durch Ringer. Suprarenin, nicht aber Kampfer, wirkt günstig auf die Perkainschädigung des Herzens, Suprarenin vermag auch den durch Perkain 1 : 100 000 bedingten „diastolischen" Herzstillstand aufzuheben.

9. Perkain hat bei glattmuskeligen Organen einen Angriffspunkt unmittelbar an der kontraktilen Substanz.

10. An der Kloake des Frosches (hier auch Aufhebung der Bariumwirksamkeit durch Perkain) und am Amnion des Huhnes bewirkt Perkain unter Abnahme der Frequenz und Amplitude der Pendelbewegungen reversible, in höheren Konzentrationen irreversible Lähmung.

11. An den Extremitätengefäßen des Frosches (Läwen-Trendelenburg) führt Perkain zu einer nicht über den Sympathikus verlaufenden, mit der Konzentration zunehmenden, schlecht reversiblen Gefäßverengerung. Nach an sich nicht gefäß-

verengernden schwachen Perkainkonzentrationen führt Ringer zur Kontraktur (Auswaschwirkung). Die Bariumwirksamkeit bleibt an den Froschgefäßen nach Perkain erhalten.

12. An Warmblütergefäßstreifen (Carotis vom Kalb) bewirkt Perkain 1 : 1000 keine Tonusveränderung, zuweilen leichte Erschlaffung. Perkain in höherer Konzentration (1 : 500, 1 : 100) zunehmende, gut reversible Gefäßverengerung. Perkain läßt sich vorzüglich mit Suprarenin paaren. Bei gleichzeitiger Applikation von Perkain und Suprarenin wird die Suprareninwirkung nie geschwächt, bei Konzentrationen von Perkain 0,1 % an sichtbar verstärkt; auch nach vorheriger Anwendung von Perkain (bis 1 %) wird die Suprareninwirkung nicht verändert oder nur mäßig abgeschwächt.
13. Perkain verändert die Pupille des isolierten Kaltblüterauges nicht, die des Warmblüterauges erweitert Perkain in mäßigem Grade nach Einträufeln in den Konjunktivalsack. Toxische Perkaindosen bewirken resorptiv am Kaltblüter Miosis, am Warmblüter Mydriasis.
14. Perkain hat im Gegensatz zu Novokain und anderen Lokalanästhetika keine spezifisch quellende Wirkung auf überlebende Erythrozyten.
15. In vitro werden gewaschene Rinderblutkörperchen bereits durch Perkain 1 : 1000 haemolysiert, durch Novokain unter gleichen Bedingungen erst in etwa 70mal höherer Konzentration (1 : 14,3 = 7 %); über die Verhältnisse in vivo wird hierdurch nichts ausgesagt.
16. An der Cornea des Kaninchens, gemessen an der den Cornealreflex aufhebenden Schwellenkonzentration, ist Perkain über 2000mal wirksamer als Novokain. Die Perkainwirkung tritt bei Anwendung wenig über der Schwelle liegender Konzentrationen erheblich schneller ein und hält bedeutend länger an als die Novokainwirkung. Reizerscheinungen, auch Hyperämie, wurden nicht beobachtet.
17. Im Quaddelversuch am Menschen ist Perkain, gemessen an der eben noch Analgesie und Anästhesie erzeugenden Schwellenkonzentration, 25mal wirksamer als Novokain. Die Perkainwirkung setzt schneller ein (geringerer und kürzerer Einstichschmerz), hält aber hier nicht länger an als die Novokainwirkung. Reizerscheinungen und wahrnehmbare Gewebsschädigungen treten nach Perkain im Quaddelversuch nicht auf.
18. Unter Berücksichtigung der bisherigen Ergebnisse anderer Forscher und meiner eigenen Untersuchungen kann der Schluß gezogen werden, daß das Perkain als Oberflächenanästhetikum einen erheblichen Fortschritt gegenüber dem Kokain bedeutet, daß aber zur Zeit noch nicht entschieden werden kann, ob das Perkain geeignet ist, das Novokain in der Infiltrations- und Leitungsanästhesie zu ersetzen oder gar zu übertreffen.

Zum Schlusse möchte ich es nicht versäumen, Herrn Privatdozent Dr. med. Otto Geßner für die Anregungen zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. Gürber für die freundliche Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Meine akademischen Lehrer waren:

1. In Halle: Abderhalden, Dorn, Eisler, Erdmann, Haecker, Karsten, Mie, Pringsheim, Roux, Tubandt, Vorländer, Wetzel, v. Wolff.
2. In Gießen: Andresen, Bostroem, Brüggemann, Brüning, Bürker, Elbs, Elze, Feulgen, Fischer, Geppert, Gotschlich, Griesbach, Gundermann, Haas, Henneberg, Honigmann, v. Jaschke, Jesionek, Jeß, Koeppe, König, Küster, Moos, Poppert, Pribram, Seitz, Siegel, Sommer, Specht, Spengel, Stepp, Voit, Walther.
3. In Würzburg: Flury, Hagemann, Hofmeier, König, Lehmann, Manasse, Morawitz, Rietschel, Schmidt, Seifert, Stumpf, Süßmann, Wessely, Zieler.
4. In Marburg: Geßner, Gürber, Moog, Müller, Schall, Schwenkenbecher, Stargardt, Uffenorde, Wieloch, Zangemeister.
5. In Heidelberg: Dennig, Ernst, v. Krehl, Kümmel, Neu, Seidel.

Lebenslauf.

Am 28. April 1892 wurde ich, Josef Nauheimer, in Frankfurt a. M.-Rödelheim, Prov. Hessen-Nassau, als Sohn des Lehrers Josef Nauheimer und seiner Ehefrau, geb. Becker, geboren. Von Ostern 1899 besuchte ich die Liebig-Oberrealschule zu Frankfurt a. M., von Ostern 1906 das Hasselsche Institut in Frankfurt a. M., wo ich im März 1909 die Berechtigung zum Einjährig-Freiwilligen Militärdienst erwarb. Nach zweijähriger kaufmännischer Tätigkeit legte ich Ostern 1911 die Aufnahmeprüfung für Unterprima an der Oberrealschule zu Mainz ab und verließ als Schüler der Oberprima im Herbst 1913 diese Anstalt, um in Halle a. d. S. Chemie zu studieren. Im Juli 1915 wurde ich zum Heeresdienst einberufen, war bis Ende des Krieges im Felde und wurde im Dezember 1918 als Leutnant d. R. aus dem Militärdienst entlassen. Im Januar 1919 setzte ich an der Universität Halle a. d. S. das Studium der Chemie fort, legte im September 1919 am Kriegsteilnehmerkursus des Stadtgymnasiums Halle a. d. S. die Reifeprüfung ab und widmete mich nun dem medizinischen Studium. Im Wintersemester 1920/21 studierte ich an der Universität Gießen, bestand dort im Juli 1921 die ärztliche Vorprüfung und verbrachte die klinischen Semester an den Universitäten Würzburg, Gießen, Marburg, Heidelberg. Am 23. April 1928 bestand ich in Marburg die ärztliche Prüfung und erhielt nach Ablegung des praktischen Jahres an der Medizinischen Poliklinik zu Marburg sowie an der Chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses zu Frankfurt a. M.-Höchst am 1. Juni 1929 die Approbation als Arzt. Seit 1. Juli 1929 bis jetzt war ich im Pharmakologischen Institut zu Marburg mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit beschäftigt.